

UNIVERSIDAD DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS
Sección de Químicas



TESIS DOCTORAL

**Reacciones de la 2-acetil-1,4-benzoquinona y quinonas
análogas con nucleófilos y estudio de algunas aplicaciones**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Jaime Valderrama Guerrero

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5326696637

T1
S47
VNL

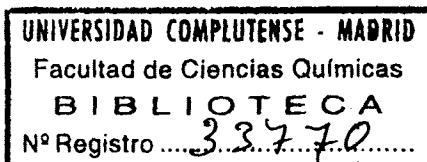
**REACCIONES DE LA 2-ACETIL-1, 4-BENZOQUINONA Y
QUINONAS ANALOGAS CON NUCLEOFILOS Y ESTUDIO
DE ALGUNAS APLICACIONES**

MEMORIA

que para optar al Grado de
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
presenta

JAIME VALDERRAMA GUERRERO

625038874
137546908



Madrid, Diciembre de 1972

Este trabajo ha sido realizado en el Instituto de Química Orgánica General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, bajo la dirección del profesor Dr. D. Francisco Fariña, a quien deseo expresar mi más profundo agradecimiento.

Asimismo, agradezco al Consejo Superior de Investigaciones Científicas y al Instituto de Cultura Hispánica por las ayudas económicas recibidas durante su realización.

INDICE

	<u>Página</u>
INTRODUCCION.	1
PARTE TEORICA	11
I. <u>Reacciones de la 2-acetil-1,4-benzoquinona</u> <u>y quinonas análogas con nucleófilos</u>	11
Antecedentes	11
A. Reacción con alcoholes	16
1. Adición de alcoholes a la 2-acetil 1,4-benzoquinona	16
a) Síntesis de 2-acetil-3-alcóxi- hidroquinonas.	17
b) Síntesis de 2-acetil-3-alcóxi 1,4-benzoquinonas	21
2. Adición de alcoholes a la 2-metoxi carbonil y 2-ciano-1,4-benzoquino- na	28
B. Reacción con fenoles	31
C. Reacción con mercaptanos	33
Antecedentes.	33
1. Adición a la 2-acetil-1,4-benzo - quinona	35
2. Adición a la 2-metoxicarbonil y 2-ciano-1,4-benzoquinona.	38
D. Reacción con cloruro de hidrógeno	40
E. Reacción con otros nucleófilos	43
1. Adición de un enol.	43
2. Adición de aminas	44
3. Reacción con ácido acético	47
II. <u>Aplicaciones de las reacciones de la 2-</u> <u>acetil-1,4-benzoquinona y quinonas aná-</u> <u>logas con nucleófilos</u>	49

	<u>Página</u>
A. Reacción Diels-Alder	49
Antecedentes.	49
1. Adición de 2-carbamoil y 2- <u>trans</u> - cinamoil-1,4-benzoquinona	55
2. Adición de 2-acetil y 2-metoxicar- bonil-1,4-benzoquinonas 3 susti- tuidas.	60
B. Síntesis de naftazarinas	65
Antecedentes.	65
1. Ensayo de obtención de acetil y metoxycarbonilnaftazarinas alco- xiladas	72
2. Síntesis de acetil-cloronaftaza- rinas	76
3. Síntesis de metoxycarbonil-clo- ronaftazarinas	86
C. Síntesis de tiofenquinonas	91
Antecedentes.	91
1. Obtención de benzo(b)tiofen- 4,7-quinonas.	97
2. Obtención de nafto(b)tiofen- 4,9-quinonas.	103
PARTE EXPERIMENTAL.	110
I. <u>Reacciones de la 2-acetil-1,4-benzoquinona</u> <u>y quinonas análogas con nucleófilos</u>	111
A. Reacción con alcoholes	111
1. Adición de alcoholes a la 2-acetil- 1,4-benzoquinona	111
a) Síntesis de 2-acetil-3-alcoxi- hidroquinonas.	111
b) Síntesis de 2-acetil-3-alcoxi- 1,4-benzoquinonas	119

	<u>Página</u>
2. Reacción de 2-metoxycarbonil-1,4-benzoquinona con etanol . . .	125
3. Reacción de la 2-ciano-1,4-benzoquinona con metanol. . .	127
B. Reacción de la 2-acetil-1,4-benzoquinona con fenoles . . .	128
C. Reacción con mercaptanos . . .	130
1. Adición a la 2-acetil-1,4-benzoquinona. . .	130
2. Adición de tioglicolato de metilo a la 2-metoxycarbonil y 2-ciano-1,4-benzoquinona . . .	136
D. Reacción con cloruro de hidrógeno . . .	139
E. Reacción con otros nucleófilos . . .	143
1. Reacción de la 2-acetil-1,4-benzoquinona con acetona, en medio ácido . . .	143
2. Reacción de la 2-acetil-1,4-benzoquinona con aminas . . .	144
3. Reacción de la 2-acetil-1,4-benzoquinona con ácido acético. . .	147
II. <u>Aplicaciones de las reacciones de la 2-acetil-1,4-benzoquinona y quinonas análogas con nucleófilos</u> . . .	149
A. Reacción Diels-Alder . . .	149
1. Adición de 2-carbamoil y 2-trans-cinamoil-1,4-benzoquinona . . .	149
2. Adición de 2-acetil y 2-metoxycarbonil-1,4-benzoquinonas 3 sustituidas . . .	154
B. Síntesis de naftazarinas . . .	165

	<u>Página</u>
1. Ensayo de obtención de acetil y metoxycarbonilnaftazarinas alcoxiladas	165
2. Síntesis de acetil-cloro-naf- tazarinas	171
3. Síntesis de metoxycarbonil- cloronaftazarinas	180
C. Síntesis de tiofenquinonas	185
1. Obtención de benzo(b)tiofen- 4,7-quinonas.	185
2. Obtención de nafto(b)tiofen- 4,9-quinonas.	193

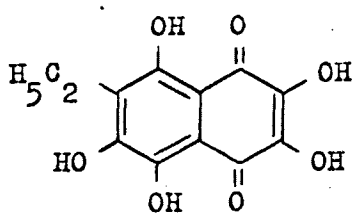
INTRODUCCION

INTRODUCCION

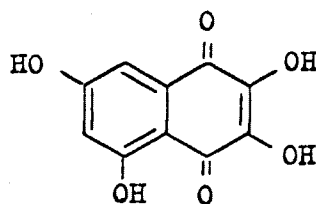
Entre las quinonas de origen natural que destacan por su interés, existe un importante grupo de ellas que poseen un esqueleto fundamental de naftazarina (5,8-dihidroxi-1,4-naftoquinona). Gran parte de estos pigmentos conocidos hasta el momento han sido aislados de las diversas especies de erizos de mar.

Desde el descubrimiento del Equinocromo A (2,3,5, 6,8-pentahidroxi-7-etil-1,4-naftoquinona)(I), aislado el siglo pasado por Mac-Munn (1), hasta nuestros días, diversos grupos de investigadores han estudiado las polihidroxi 1,4-naftoquinonas provenientes de las diversas partes del erizo y tras arduos estudios en éste campo, modernamente se acepta que el número de pigmentos mas abundantes en las diversas especies es de seis (I-VI)(2)(3)

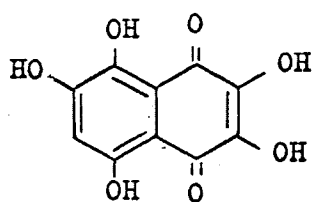
2.



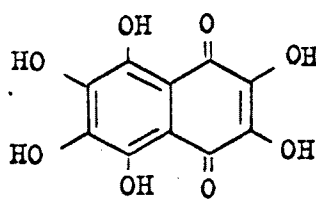
I



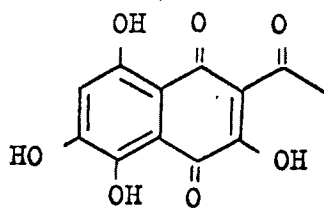
II



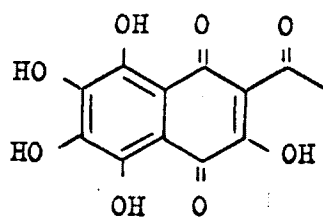
III



IV



V



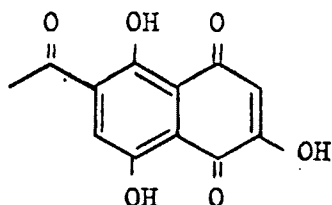
VI

De estos seis pigmentos caracterizados, cinco de ellos son derivados de naftazarina y solamente uno corresponde a un sistema de yuglona (5-hidroxi-1,4-naftoquinona)

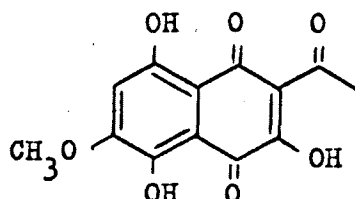
3.

sustituido.

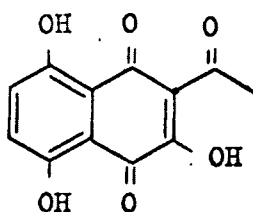
Además de los pigmentos naftazarínicos mencionados, se han detectado otros menos frecuentes, entre los cuales destacamos aquellos con función acetilo (VII-IX)



VII



VIII



IX

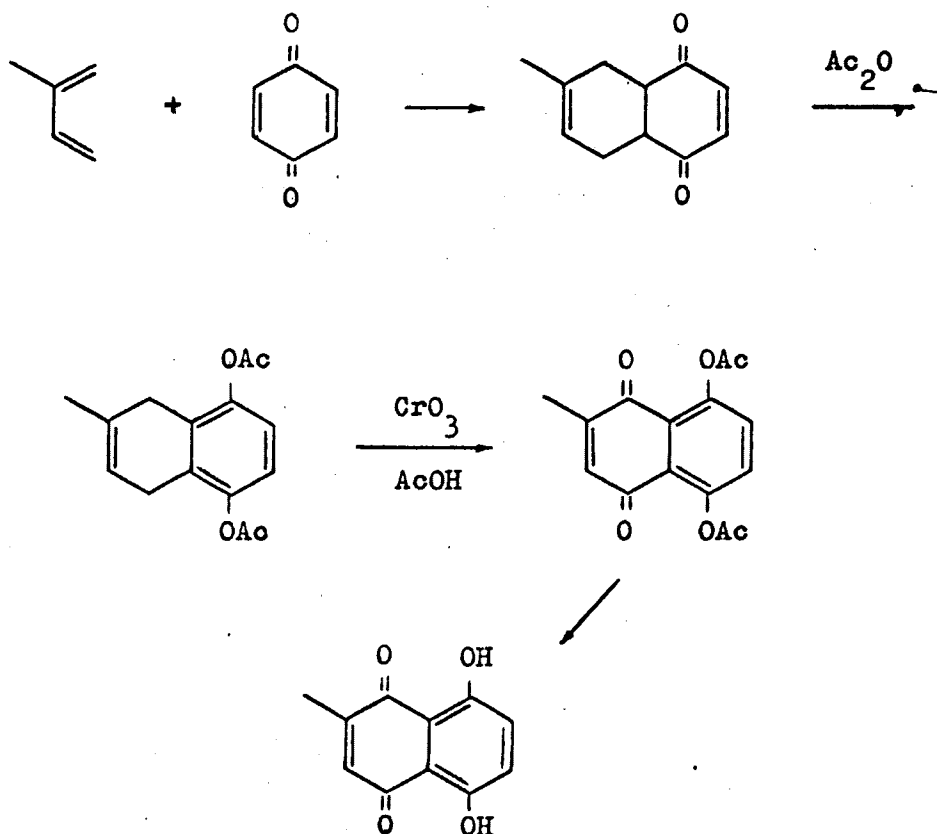
Las funciones biológicas de estos pigmentos, aún no han sido aclaradas del todo. Se les ha atribuido funciones de tipo respiratorio (4)(5), estimulante de los espermatozoides

(6)(7)(8), fotoreceptores (9) y la idea mas moderna al respecto, es una posible función como inhibidores en el crecimiento de las algas (10), parasitos encontrados en algunas especies de erizos (11)

En cuanto al aspecto sintético de estos pigmentos naturales, de gran utilidad en la caracterización de los mismos, cabe destacar que Scheuer y colaboradores han logrado la síntesis total de los pigmentos naftazarínicos naturales, con función acetilo (12)(13)(14)(15)(16). Sin embargo, el método empleado por estos autores y que detallaremos posteriormente, no es adecuado desde el punto de vista preparativo.

Entre los diversos métodos de obtención de naftazarinas, F. Fariña, M. Lora-Tamayo y C. Suárez (17), han descrito un procedimiento de síntesis de dichos sistemas, empleando como punto de partida los aductos Diels-Alder de 1,4-benzoquinonas y dienos convenientemente sustituidos. La oxidación crómica en condiciones suaves, de los derivados acetilados de los aductos, seguida de hidrólisis, conduce al compuesto naftazarínico. Esta serie de reacciones pueden esquematizarse en el caso de obtención de la 2-metilnaftazarina (X) a partir de 2-metil-1,3-butadieno y 1,4-benzoquinona:

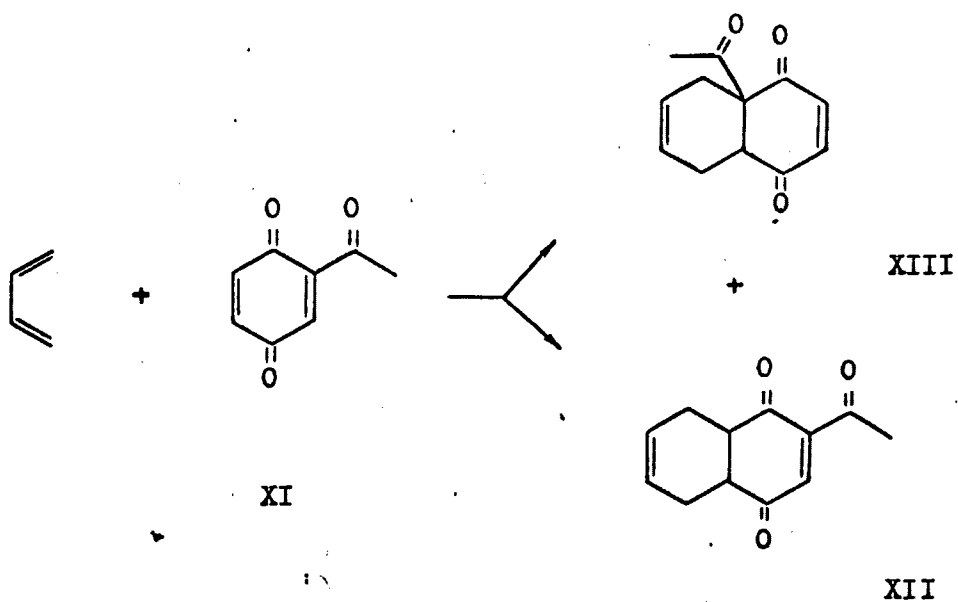
5.



X

Este camino de síntesis opera en condiciones relativamente suaves y probablemente es mas adecuado que otros cuando se trata de obtener naftazarinas sustituidas con gru-

pos lábiles como por ejemplo una función acetilo. A este respecto, la posible aplicación de la 2-acetil-1,4-benzoquinona (XI) a la síntesis de acetilnaftazarinas, a través del esquema considerado, ha sido estudiada en nuestro laboratorio (18) (19). Sin embargo se ha comprobado que en la reacción Diels-Alder entre 1,3-butadieno y la quinona, el aducto esperado XII, se obtiene con bajo rendimiento, ya que se forma preferentemente el aducto con el sustituyente acetilo en posición angular (XIII)

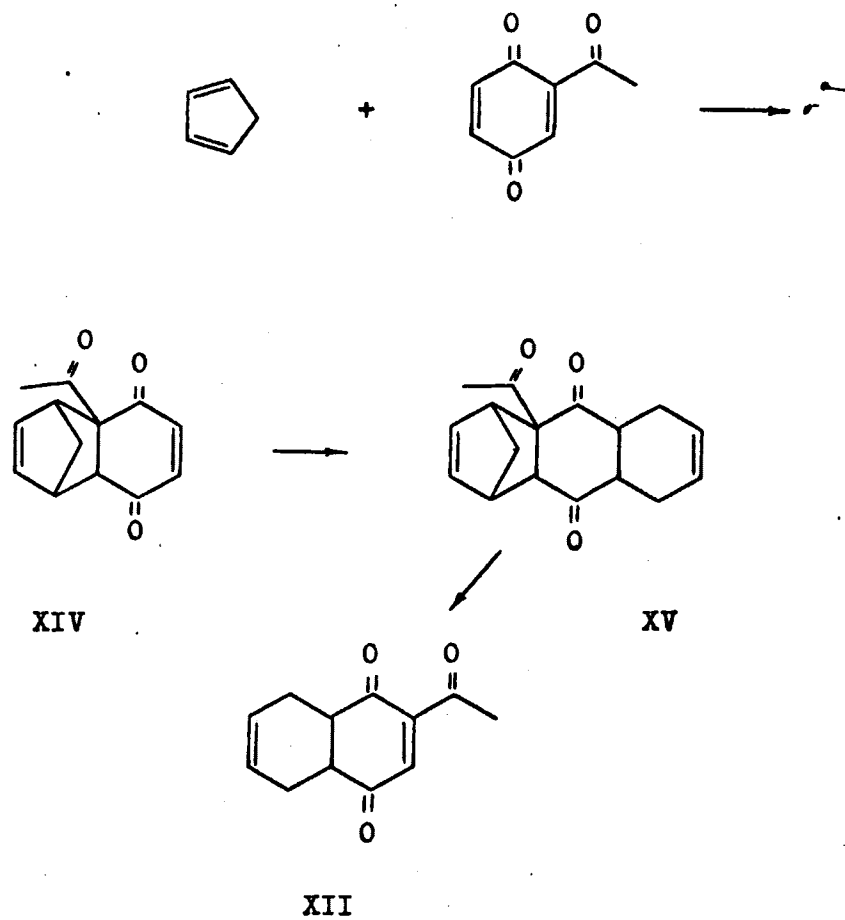


Casi en forma simultánea con estos resultados, Ansell y colaboradores han llegado a conclusiones similares con la 2-acetil-1,4-benzoquinona y quinonas análogas con grupos aceptores de electrones ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$ y $-\text{CN}$), demostrando que éste tipo de agrupamientos provoca una elevada reactividad del doble enlace quinónico 2,3 en la reacción Diels-Alder(20)

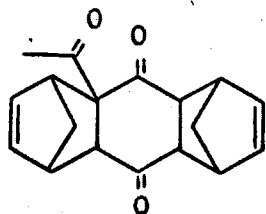
El origen del presente estudio, surgió cuando nos planteamos la formación del aducto XII, a través de un camino indirecto de síntesis que proyectamos a partir del probable aducto angular (XIV) entre la acetilquinona y ciclopentadieno. El aducto XIV, por reacción con butadieno llevaría al correspondiente bis-aducto mixto XV que, finalmente, por reacción retro-Diels-Alder podría conducir al producto buscado

Nuestros resultados preliminares no fueron satisfactorios ya que comprobamos que operando en disolución bencénica, la formación del bis-aducto XVI (21), entre la acetilquinona y ciclopentadieno está extraordinariamente favorecida, lo que impide llevar a cabo el esquema inicialmente propuesto. Sin embargo observamos que, empleando etanol como disolvente, además de la formación del bis-aducto citado, se obtiene con bajo rendimiento la 2-acetil-3-etoxi-

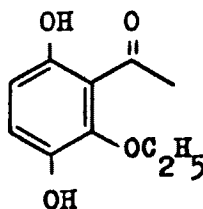
8.



hidroquinona, (XVII), originada por adición conjugada del al
cohol, empleado como disolvente, al sistema C=C-C=O de la
quinona.



XVI



XVII

La obtención de XVII, es interesante por su posible aplicación, previa transformación a la benzoquinona correspondiente, en la síntesis de acetilnaftazarinas referibles a las de origen natural (espinocromos), mediante el esquema de síntesis anteriormente citado (pag 5)

Por otra parte, el hecho de que un nucleófilo tan débil como es un alcohol, se adicione, en condiciones suaves, al sistema conjugado de una quinona, es un hecho aparentemente sorprendente. Sin embargo existen algunos antecedentes en la bibliografía, que citaremos mas adelante, sobre la singular reactividad de la posición 3 de la acetilquinona con determinados nucleófilos carbonados. Sobre ésta base decidimos estudiar las reacciones de la 2-acetil-1,4-benzo-

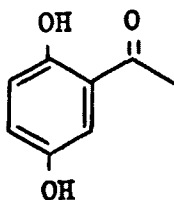
quinona y quinonas análogas con nucleófilos y sus posibles aplicaciones en síntesis, fundamentalmente dirigidas hacia la posible preparación de naftazarinas referibles a los es pinocromos

PARTE TEORICA

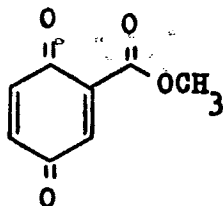
I. REACCIONES DE LA 2-ACETIL-1,4-BENZOQUINONA Y QUINONAS
ANALOGAS CON NUCLEOFILOS

Antecedentes

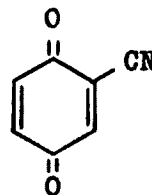
La 2-acetil-1,4-benzoquinona (XI) obtenida por deshidrogenación de acetilhidroquinona (XVIII) con óxido de plata (22)(23)(24), es un producto inestable, al igual que otras 1,4-benzoquinonas monosustituidas con grupos aceptores de electrones, como son la 2-metoxycarbonil y 2-ciano-1,4-benzoquinona (XIX, XX) (25)(26)



XVIII



XIX

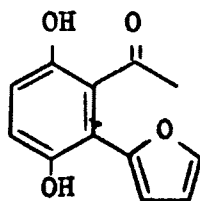


XX

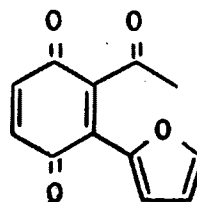
E. Kusosawa, al determinar el potencial normal de oxidación-reducción de la acetilquinona (24), observa que el valor obtenido (0,56 V), inferior al de la propia 1,4-ben-

zoquinona, no muestra relación con la posición de la banda de absorción del grupo carbonilo del sistema quinónico. Recientemente se ha obtenido el valor de 1.60 V para el potencial normal de la acetilquinona. Esta discrepancia en los valores observados es probable atribuírle a la elevada reactividad de la acetilquinona en el medio utilizado para la determinación (agua, etanol, ácido acético y acetato sódico), por lo que la rapidez con que se efectúe la medida, será fundamental en la determinación

La reacción de 2-acetil-1,4-benzoquinona y furano (28), estudiada por C.H. Eugster y colaboradores, aporta el primer antecedente de la singular reactividad de la posición 3 del sistema de la acetilquinona con nucleófilos. En efecto, la interacción entre ambos productos, no sigue el esquema de una síntesis diénica normal, sino que conduce a la formación de la 2-acetil-3(α -fúril)hidroquinona y su correspondiente quinona (XXI, XXII)

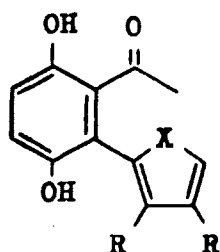


XXI

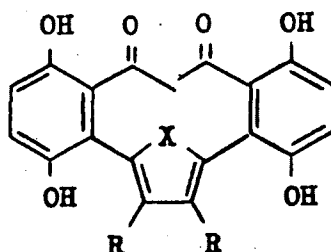


XXII

El empleo de tiofeno y furanos 3,4-disustituídos operando con ácido acético como catalizador, conducen en su reacción con acetilquinona (8)(29), a productos similares a los mencionados anteriormente (XXIII) y de doble adición (XXIV)



XXIII



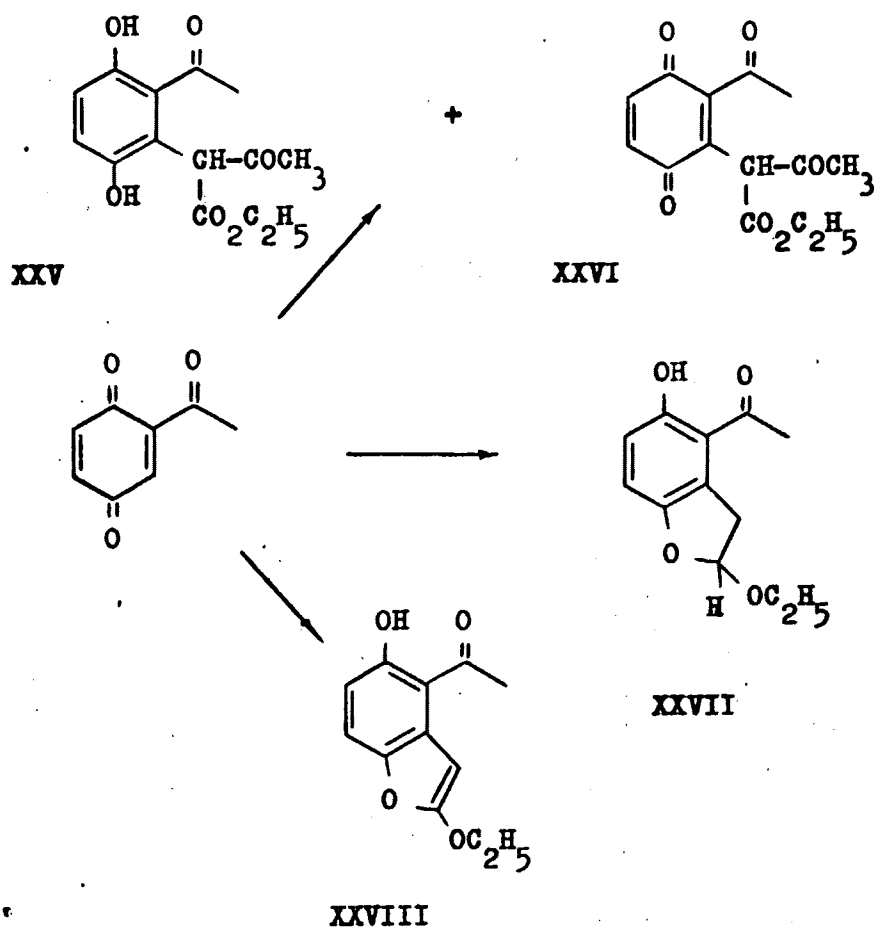
XXIV

X = O y S

Otros nucleófilos carbonados han sido utilizados para estudiar la reactividad de la acetilquinona. Así, la adición del acetilacetato de etilo (8) conduce a una mezcla de 2-acetil-3(acetil-etoxycarbonil-metil)hidroquinona y su correspondiente quinona (XXV, XXVI)

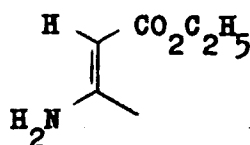
El éter etilvinílico y el etoxiacetileno (30) atacan la posición 3 de la acetilquinona, formando especies intermedias que se estabilizan dando sistemas de benzofurano

sustituidos (XXVII, XXVIII)

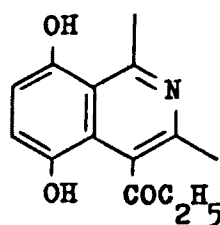


Allen y Weiss, al estudiar la reacción del amino crotonato de etilo (XXIX) con 2-acetil y 2-metoxycarbonil-

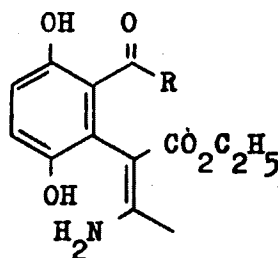
1,4-benzoquinona (31), con el objeto de obtener indoles sustituidos, según el método de Nenitzescu (32)(33), encuentran que el nucleófilo se incorpora en posición contigua al sustituyente en el sistema quinónico. El intermediario (XXX), formado en la reacción de la metoxycarbonil con XXIX, no se aísla en el caso de la acetilquinona, sin embargo, la formación de la isoquinolefina XXXII, demuestra que dicho producto se ha generado por ciclación a partir del derivado XXXI



XXIX



XXXII



XXX : R = -OCH₃

XXXI : R = -CH₃

A. Reacción con alcoholes

1. Adición de alcoholes a la 2-acetil-1,4-benzoquinona

La formación de acetilhidroquinona (XVII), durante el curso de la reacción Diels-Alder entre acetilquinona y ciclopentadieno en etanol, se presentó como la primera evidencia de la reacción de dicha quinona con alcoholes. La formación de la hidroquinona XVIII podía en principio atribuirse a una reacción de oxidación-reducción entre la acetilquinona y el etanol empleado como disolvente.

La rápida reacción entre la 2-acetil-1,4-benzoquinona y el etanol, se confirma por vía espectrofotométrica al comparar los espectros U.V. de la quinona en ciclohexano y etanol. En efecto el espectro U.V. de la 2-acetil-1,4-benzoquinona en ciclohexano, que presenta un sólo máximo de absorción a 246nm (ϵ_{max} : 12545), difiere fundamentalmente del descrito en etanol (28) que posee máximos a 214, 260, 364 nm (ϵ_{max} : 10700 ; 6450 ; 2630)

Cabe hacer notar, que el espectro U.V. obtenido por nosotros en etanol, que presenta máximos a 214, 260 y 365 nm de acuerdo con el descrito, muestra una gran analogía con el espectro U.V. de la acetilhidroquinona : 227,

258 y 366 nm (ϵ_{max} : 15500 ; 6900 y 4070).

La formación de acetilhidroquinona a expensas de acetilquinona, puede suponer la oxidación simultánea del etanol, con posible formación del aldehído correspondiente. Sin embargo, cuando se intenta aislar acetaldehído, por destilación de los productos volátiles, procedentes de la reacción, el resultado es negativo. Por el contrario, al analizar la mezcla de reacción por cromatografía en fase gaseosa, se detectan tres productos volátiles, dos de los cuales se identifican como acetaldehído y acetato de etilo. Es posible que el éster se origine a partir del acetaldehído, mediante formación del semiacetal, en exceso de alcohol, y oxidación posterior.

a) Síntesis de 2-acetil-3-alcoxihidroquinonas

Analizando mas en detalle la reacción de la acetilquinona con exceso de etanol, se detecta por cromatografía en capa fina (c.c.f.) la presencia de un producto de color amarillo el cual aislado convenientemente muestra en el I.R. absorciones a 3300 cm^{-1} , característico de grupo -OH fenólico y a 1630 cm^{-1} una banda atribuible a un carbonilo con quelación intramolecular. Dicho compuesto cuyo

análisis elemental cuantitativo está de acuerdo para $C_{10}H_{12}O_4$ presenta en su espectro de R.M.N. un protón fenólico quelado ($-1,92 \tau$), un par de dobletes de un sistema AB aromático ($2,84$ y $3,35 \tau$), un singulete para un protón fenólico no asociado ($4,45 \tau$) y señales asignables a un acetilo ($7,20$) y a un grupo etoxilo ($c: 6,00 \tau$; $t: 8,56 \tau$)

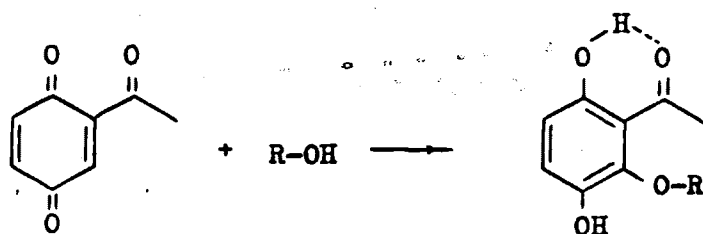
Estos datos están de acuerdo con la estructura de la 2-acetil-3-etoxihidroquinona (XVII), lo que implica que el etanol, en parte, se adiciona al sistema conjugado de la acetilquinona.

Productos similares a XVII, se aislan en la reacción de la acetilquinona con diversos alcoholes, operando siempre en exceso de éste último y a temperatura ambiente. En la Tabla I, se resumen los resultados obtenidos.

La reacción puede interpretarse como una adición nucleófila del alcohol a la acetilquinona, semejante a las descritas por C.H. Eugster. Es sin embargo, de gran interés que un nucleófilo tan débil como el alcohol, pueda adicionarse fácilmente al sistema de la acetilquinona, incluso en ausencia de catalizadores.

El rendimiento obtenido en 2-acetil-3-alcoxihiidroquinonas es bajo, debido a que en parte la quinona de

TABLA I

Formación de 2-acetil-3-alcóxihidroquinonas (XXXIII)

Sustituyente R	Rend. en XXXIII(%)
$-\text{CH}_3$	9-10
$-\text{C}_2\text{H}_5$	6-7
$-\text{iC}_3\text{H}_7$	16
$-\text{nC}_4\text{H}_9$	6
$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	14-15
$-\text{OC}_6\text{H}_{11}$	25

partida es reducida por el propio disolvente. Tratando de lograr los productos de adición con mejores rendimientos y poder dar así, un aspecto preparativo a la reacción, se efectuaron ensayos en presencia de un catalizador.

Empleando trazas de ácido sulfúrico concentrado, se observa que el rendimiento en producto de adición, operando con metanol y etanol, alcanza valores (20-21% y 26-27% respectivamente) sustancialmente superiores a los obtenidos cuando se opera sin catálisis.

La acción deshidrogenante de la acetilquinona sobre alcoholes primarios y secundarios nos planteó la posibilidad de estudiar la reacción de la quinona con un alcohol terciario, pensando que con éste tipo de nucleófilo, no habría reducción de la quinona por parte del reactivo. Al ensayar la reacción con exceso de alcohol ter-butílico, se aísla un producto de aspecto fenólico no caracterizado y acetilhidroquinona. Se comprobó sin embargo que en el proceso no interviene el alcohol ter-butílico ya que al dejar la acetilquinona en disolución de cloroformo con baja concentración de ácido sulfúrico, se forman los productos antes mencionados

La falta de reacción de la acetilquinona con el alcohol terciario, no es demasiado sorprendente, debido a

que el modelo molecular de la 2-acetil-3-ter-butoxihidroquinona, presenta un fuerte impedimento por efecto del gran volumen del grupo ter-butoxilo.

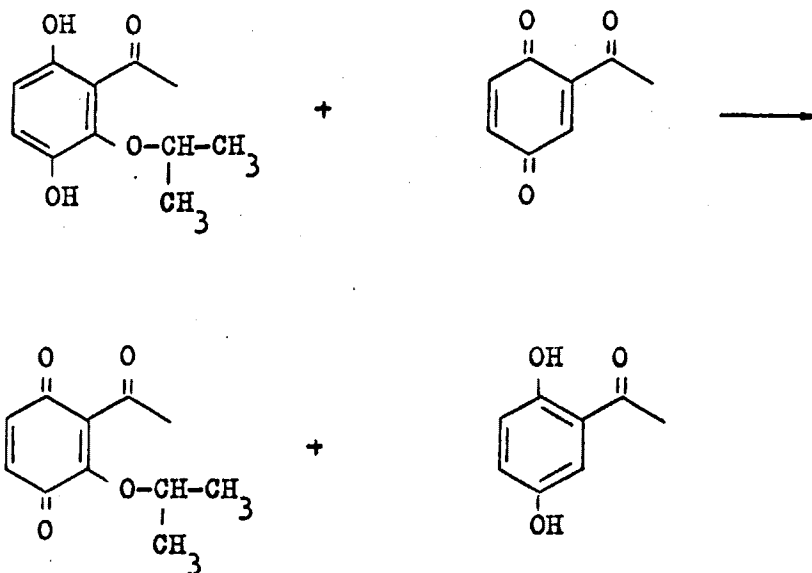
La reacción de oxidación-reducción se estudió cuantitativamente en el caso de la acetilquinona con alcohol bencílico. Por cromatografía en fase gaseosa, se determina que el proceso transcurre lentamente con formación de benzaldehído con un 10% de rendimiento. Esto significa que en este caso y operando con alcohol bencílico en exceso, la deshidrogenación del reactivo es casi tan importante como la propia reacción de adición.

b) Síntesis de 2-acetil-3-alcoxi-1,4-benzoquinonas

En las reacciones de la acetilquinona, con algunos nucleófilos carbonados, descritas por C.H. Eugster, generalmente se forma junto con el producto de adición, la correspondiente quinona. Esto es debido probablemente a que se opera con otras proporciones de quinona y reactivo nucleófilo, de tal forma que, una vez formado el producto de adición, éste puede ser oxidado in situ, por la acetilquinona.

En nuestro caso, en cambio, hemos operado en di-

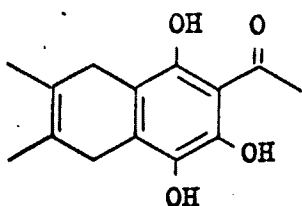
solución en el alcohol que actúa como reactivo, existiendo por tanto un exceso grande de éste. Sin embargo cuando la acetilquinona se hace reaccionar con un exceso menor de alcohol isopropílico, se aísla, aunque con dificultad, un producto líquido, el cual muestra en I.R. absorciones a 1712 cm^{-1} , para el C=O del acetilo, y a 1675 y 1645 cm^{-1} atribuíbles a una quinona. En principio, dicho compuesto debería corresponder con la 2-acetil-3-isopropoxi-1,4-benzoquinona (XXXIV), formada según el esquema:



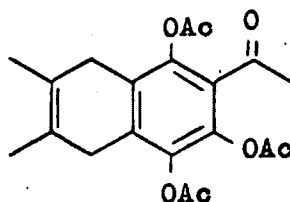
XXXIV

La probable quinona XXXIV, se intentó caracterizar a través del aducto Diels-Alder con 2,3-dimetil-1,3-butadieno y su correspondiente derivado acetilado. Por reacción con el dieno, en etanol, se obtiene un producto difícilmente cristizable de etanol. El análisis del producto está de acuerdo con la fórmula $C_{14}H_{16}O_4$ y su espectro I.R. muestra bandas de -OH fenólico (3450 y 3250 cm^{-1}), y de acetilo asociado (1640 cm^{-1}). Por acetilación de éste compuesto se aísla un derivado que no muestra en su espectro de R.M.N. señales de grupo isopropoxilo y en cambio se observan dos tipos de señales para tres grupos acetoxilos ($7,67$ y $7,74\tau$). Estos resultados demuestran que el aducto aislado no es el producto esperado sino que corresponde con la 2-acetil-3-hidroxi-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (XXXV) que por tratamiento con anhídrido acético forma XXXVI

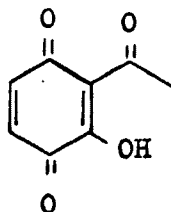
De acuerdo con las estructuras XXXV y XXXVI, la quinona formada en la reacción de acetilquinona con alcohol isopropílico, debería corresponder a la 2-acetil-3-hidroxi-1,4-benzoquinona (XXXVII). El resultado es, sin embargo poco concluyente, ya que cabe esperar la posibilidad de que durante la síntesis diénica o en el proceso de purificación del aducto, se hubiese hidrolizado la función



XXXV



XXXVI



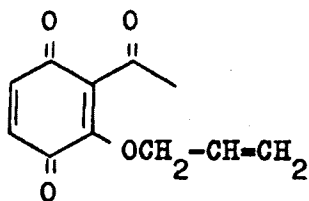
XXXVII

éter enólico.

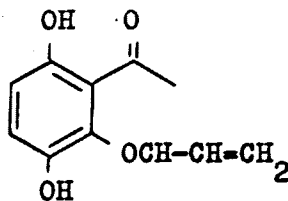
Con el objeto de poder aclarar la estructura real de la quinona formada en la reacción con isopropanol, se intentó nuevamente su obtención, operando con exceso menor de alcohol (1:13). El producto obtenido en ésta forma concuerda perfectamente con XXXIV. En efecto su análisis está de acuerdo con la fórmula $C_{11}H_{12}O_4$ y en R.M.N. se observa un singlete para dos protones quinónicos (3,34 τ), un mul

triplete de un protón (4,87 τ) y un doblete para seis protones (8,72 τ), ambas señales características de un grupo isopropoxilo. Por tanto esto demuestra, que el grupo isopropoxilo de la quinona XXXIV, se ha hidrolizado durante el proceso de obtención de su correspondiente aducto con dimetilbutadieno.

El alcohol alílico se comporta en forma similar al isopropílico, en su reacción con acetilquinona, formando la 2-acetil-3-aliloxi-1,4-benzoquinona (XXXVIII), con elevado rendimiento. Dicha quinona por reducción con cinc en ácido acético, lleva a la 2-acetil-3-aliloxihidroquinona (XXXIX)



XXXVIII

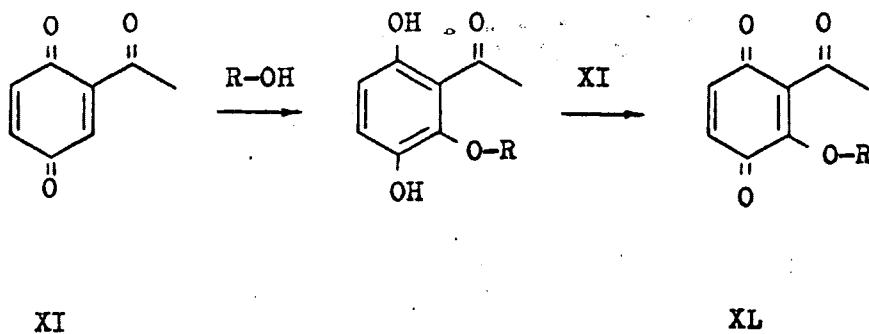


XXXIX

Los resultados anteriores nos llevaron a estudiar

con detalle el proceso llegandose a la conclusión de que la reacción de la acetilquinona con alcoholes, para formar 2-acetil-3-alcoxi-1,4-benzoquinonas, es totalmente general, si se opera con las proporciones adecuadas de reactivos. En efecto, hemos determinado que trabajando con proporciones equimoleculares de acetilquinona y el alcohol correspondiente, en disolución bencénica, se consigue la quinona alcoxilada con rendimiento elevado. Los resultados obtenidos, con una serie de alcoholes se resumen a continuación (Tabla II)

TABLA II

Obtención de 2-acetil-3-alcoksi-1,4-benzoquinonas

Sustituyente R	Rendimiento en XL(%)
-CH ₃	95
-C ₂ H ₅	100
-iC ₃ H ₇	90
-nC ₄ H ₉	93
-CH ₂ -CH=CH ₂	74
-nC ₆ H ₁₁	82
-CH ₂ -C ₆ H ₅	84

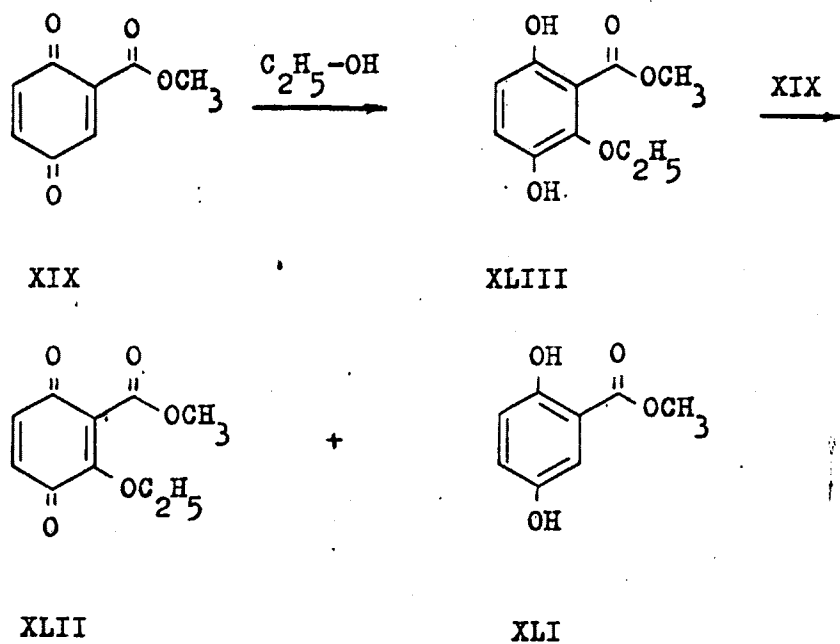
2. Adición de alcoholes a la 2-metoxycarbonil y 2-ciano-1,4-benzoquinona

La reacción de la acetilquinona con alcoholes que ha sido objeto por nuestra parte de una reciente publicación (34), se ha estudiado también en quinonas referibles, como son la 2-metoxycarbonil y 2-ciano-1,4-benzoquinona (XIX,XX).

Antes de analizar los resultados obtenidos con la metoxycarbonilquinona, cabe destacar que la obtención de dicha quinona, descrita con 50% de rendimiento, por oxidación de gentisato de metilo (XLI) con óxido de plata (25), se logra con mucho mejor rendimiento (91-92%) cuando se opera en las mismas condiciones experimentales empleadas en la preparación de la acetilquinona.

En un ensayo cualitativo de adición de etanol a la metoxycarbonilquinona, operando en proporciones equimoleculares y en disolución bencénica, se observa por c.c.f. que en estas condiciones no se produce reacción. Por el contrario cuando se efectúa el ensayo operando en disolución en el alcohol, se detecta al cabo de cierto tiempo, la formación de dos productos, uno de los cuales se identifica como gentisato de metilo (XLI). El segundo producto, aisla-

do con dificultad de la mezcla de reacción, presenta en R.M.N. una señal para dos protones quinónicos (3,27 τ), un singlete para un grupo metoxicarbonilo (6,10 τ) y señales características de un grupo etoxilo, datos de acuerdo con la 2-metoxicarbonil-3-etoxi-1,4-benzoquinona (XLII)

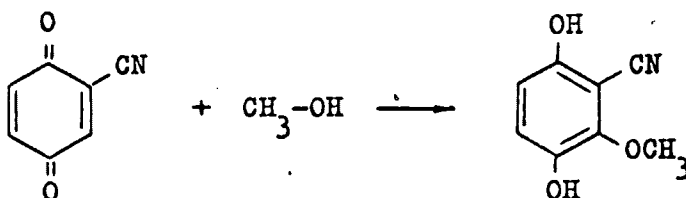


Este resultado parece demostrar, en este caso, que la adición del alcohol sobre el sistema conjugado de

la metoxycarbonilquinona, se produce mas lentamente que sobre el de la acetilquinona, operando en las mismas condiciones, lo cual favorece la conversi3n del probable intermediario XLIII en la quinona correspondiente (XLII)

La falta de reacci3n de la metoxycarbonilquinona y etanol, en disoluci3n bencénica y en proporciones equimoleculares, es probable atribuirla a la baja polaridad del medio de reacci3n, ya que hemos observado que la adici3n de alcoholes a la acetilquinona, se produce mucho mas r3pidamente cuando se emplea el propio alcohol como disolvente. Sin embargo es interesante considerar que la mayor polaridad del medio favorece tambi3n las reacciones de oxidaci3n reducci3n, debido al car3cter i3nico de dichos procesos, cuando actúa una benzoquinona como deshidrogenante (35)

Finalmente, en cuanto a la reactividad de la 2-ciano-1,4-benzoquinona con alcoholes, se observa que al tratar dicha quinona, en disoluci3n de metanol, se forma 2-ciano-3-metoxihidroquinona (XLIV). La facilidad de adici3n en 3ste caso es superior a los anteriores, lo que demuestra que el grupo ciano, facilita enormemente el ataque del nucle3fílo sobre la posici3n 3 del sistema quin3nico



XLIV

B. Reacción con fenoles

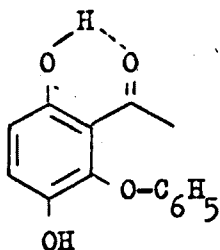
Teniendo como antecedente la fácil adición de los alcoholes al sistema conjugado de la acetilquinona, nos pareció posible el empleo de fenoles, como reactivos nucleófilos, esperando que con éste tipo de compuestos, la reacción de adición transcurriese mas lentamente, dado su menor carácter nucleófilo, respecto de los alcoholes.

Como caso mas simple, se eligió en primer lugar el propio fenol. Al tratar la acetilquinona con el nucleófilo considerado en proporción 1:2 y en disolución de cloroformo, se observa por c.c.f. la formación de una mezcla compleja de productos. Sin embargo empleando piridina como catalizador, es posible aislar la 2-acetil-3-fenoxihidro-

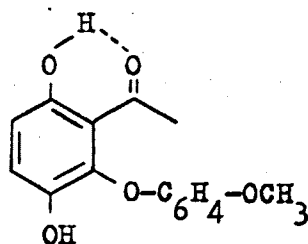
quinona (XLV).

La estructura XLV se confirma por la presencia en el I.R. de absorciones de $\text{-OH}_{\text{fenólico}}$ (3450 cm^{-1}) y de C=O asociado (1650 cm^{-1}) y en el espectro de R.M.N. de la señal de un protón fenólico quelado ($-2,28 \tau$), una señal compleja con integración para 7H ($2,60\text{-}3,33 \tau$) asignable a las señales del grupo fenóxido, superpuestas con las del sistema AB característico de los productos de adición obtenidos en el estudio anterior.

La nucleofilia de un fenol, puede aumentar o disminuir, dependiendo de la naturaleza eléctrica de los sustituyentes sobre dicho sistema. En nuestro caso, cabría esperar que la reacción con un fenol que posea sustituyentes que cedan electrones, en posición para, fuese mas favorable que con un sustituyente aceptor de electrones en dicha posición. Estas consideraciones se confirman con los resultados obtenidos. En efecto, cuando se emplea el p-metoxifenol, se obtiene, se obtiene el correspondiente producto de adición (XLVI) con un 43% de rendimiento. Por el contrario, el p-nitro fenol no muestra reactividad con la acetilquinona. »



XLV



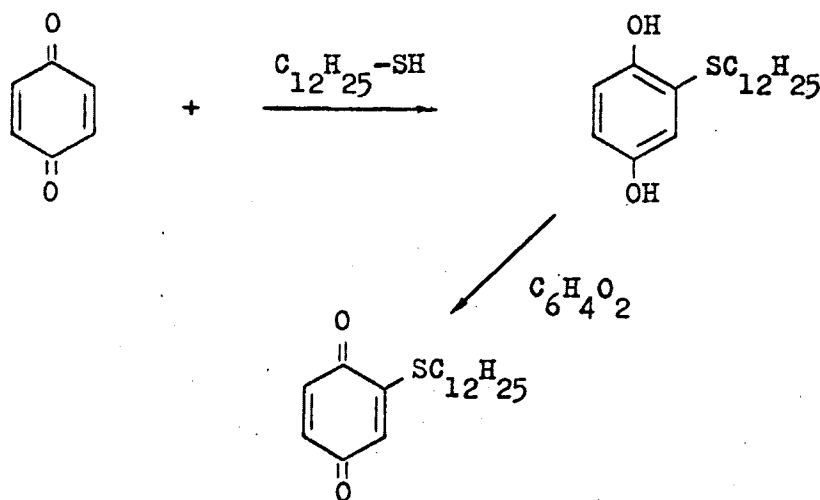
XLVI

C. Reacción con mercaptanos

Antecedentes

Los mercaptanos son reactivos fuertemente nucleófilos y acerca de su reactividad con la 1,4-benzoquinona, vamos a citar algunos antecedentes. Snell y Weissberger (36) y posteriormente Schubert (37) encuentran que el ácido tioglicólico se adiciona al sistema conjugado de la citada quinona, siendo los productos resultantes mezclas de hidroquinonas parcialmente sustituidas o hidroquinona tetrasustituída. La lactonización de estos derivados fenólicos transcurre con relativa facilidad, transformándose en sistemas de benzo-p-oxatina.

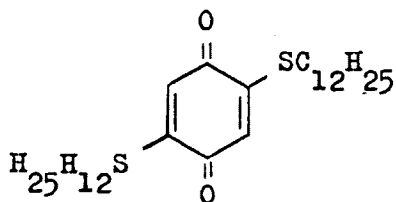
En la reacción de 1-dodecanotiol y 1,4-benzoquina, descrita por Lombard y Bolchert (38), se determina que los productos resultantes, dependen de las proporciones empleadas entre ambos reactivos. Así por ejemplo cuando se hace reaccionar la quinona y el mercaptano en proporción 2:1 respectivamente, se logra la 2-n-dodeciltio-1,4-benzoquina (XLVII) con rendimiento del 90%, según el esquema:



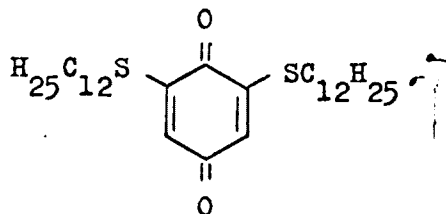
XLVII

Sin embargo cuando se opera en proporciones equimoleculares, se forma la mezola de 2,5 y 2,6-bis(n-dodecil

tio)-1,4-benzoquinona (XLVIII , XLIX)



XLVIII



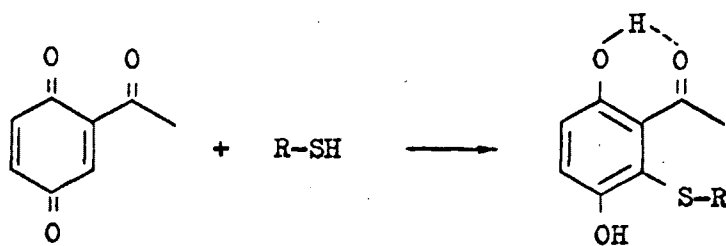
XLIX

1. Adición a la 2-acetil-1,4-benzoquinona

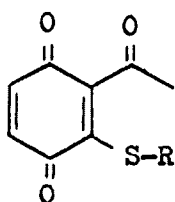
Cuando se lleva a cabo la reacción entre acetilquinona y mercaptanos, operando en proporciones equimoleculares y en disolución bencénica, se observa que la adición del nucleófilo para formar derivados del tipo L, es extraordinariamente rápida. Los rendimientos en las 2-acetil-3-alquiltiohidroquinonas, son elevados como puede observarse en la Tabla III . Sin embargo se ha detectado por c.c.f. la presencia de 2-acetil-3-alquiltio-1,4-benzoquinona (LI) y acetilhidroquinona, en baja concentración. Cabría esperar entonces, la formación preferente de quinonas del tipo

TABLA III

Reacción de 2-acetil-1,4-benzoquinona
con mercaptanos (1:1)



Sustituyente R	Rendimiento en L(%)
$-\text{C}_2\text{H}_5$	80
$-\text{nC}_4\text{H}_9$	67
$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	74
$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	98



LI

LI cuando la reacción se llevara a cabo entre dos moles de acetilquinona y uno de mercaptano. Efectivamente, cuando se hace reaccionar la acetilquinona con tioglicolato de metilo en relación 2:1, se logra la 2-acetil-3(metoxycarbonilmetiltio) -1,4-benzoquinona (LI : R = $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$) con elevado rendimiento.

La identidad de la quinona formada en éste ensayo, se confirmó por comparación de su espectro I.R. con el de una muestra auténtica del producto obtenido por deshidrogenación de la hidroquinona L (R = $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), con óxido de plata.

Similares resultados se logran cuando se emplea n-butilmercaptano. Sin embargo en éste caso es difícil la

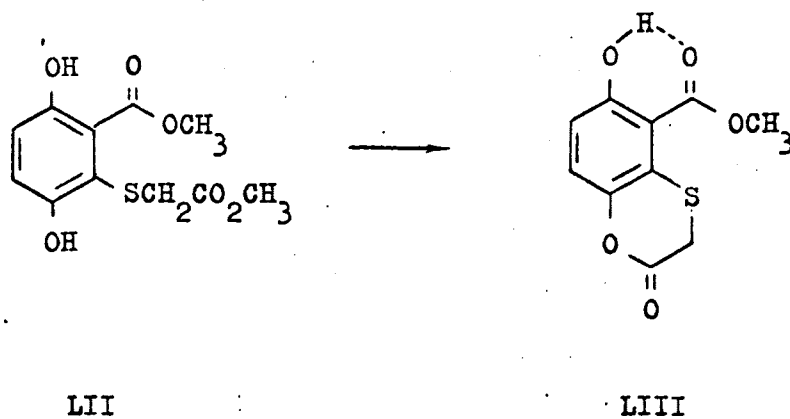
separación de la quinona alquil-tiosustituida LI (R = $-\text{nC}_4\text{H}_9$). Por ello su obtención resulta mas conveniente por oxidación de L (R = $-\text{nC}_4\text{H}_9$) con óxido de plata.

2. Adición a la 2-metoxycarbonil y 2-ciano-1,4-benzo-quinona

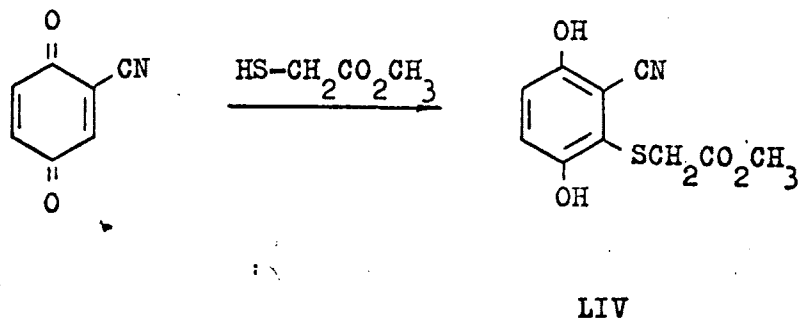
La 2-metoxycarbonil-1,4-benzoquinona, al igual que la acetilquinona, adiciona fácilmente tioglicolato de metilo (1:1), formando la 2-metoxycarbonil-3(metoxycarbonil-metiltio)hidroquinona (LII) con excelente rendimiento.

El producto LII, presenta una gran facilidad de lactonización, similar a la observada por algunos autores en sistemas referibles (36). En efecto, al analizar las aguas madres de LII, al cabo de cierto tiempo se encuentra por c.c.f. que la hidroquinona inicial se ha transformado cuantitativamente en un producto que en el I.R. presenta dos bandas carbonílicas a 1765 y 1670 cm^{-1} . Su espectro de R.M.N. muestra la señal de un protón fenólico quelado ($-0,80\tau$), dos dobletes del sistema AB aromático ($2,76$ y $3,07\tau$), y dos singuletes ($5,94$ y $6,65\tau$) correspondientes a grupos metoxycarbonilo y metileno. Estos datos están

de acuerdo con la 2-oxo-5-metoxycarbonil-6-hidroxi-2,3-dihidrobenczo-p-oxatina (LIII)



Respecto de la 2-ciano-1,4-benzoquinona, ésta reacciona con tioglicolato de metilo (1:1) conduciendo al producto esperado LIV.



La reactividad del doble enlace quinónico 5,6 en las quinonas empleadas (XI , XIX , XX), probablemente es análoga a la de la 1,4-benzoquinona. Sin embargo, en ningún caso se observa reacción sobre el doble enlace sin sustituir, lo que demuestra que los grupos aceptores de electrones ($-\text{COCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$) ejercen una gran activación sobre la posición 3 del sistema quinónico, de forma que el ataque de los nucleófilos se produce selectivamente sobre dicha posición, incluso cuando se emplean reactivos mucho mas activos como son los mercaptanos.

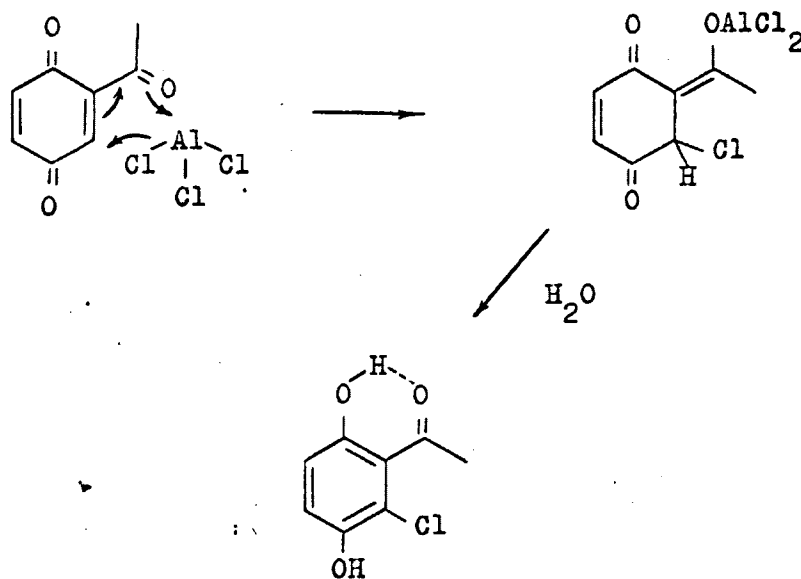
D. Reacción con cloruro de hidrógeno

La reacción de adición de cloruro de hidrógeno al sistema 1,4 de una benzoquinona, se puede considerar como la adición de un nucleófilo débil, el ión cloruro, al sistema conjugado, favorecida por la catálisis del propio reactivo.

La motivación de estudiar reacciones de adición de cloruro de hidrógeno sobre acetilquinona y quinonas similares, surgió cuando se intentaba la adición de ciertos nucleófilos carbonados, actuando con tricloruro de aluminio para favorecer el proceso. En dicha reacción, se aisló

un producto inesperado, caracterizado como la 2-acetil-3-clorohidroquinona (LV). El espectro de R.M.N. está de acuerdo con su estructura ya que, aparte del acetilo a 7,18 τ , presenta sólo dos protones aromáticos como un sistema AB (2,85 y 3,11 τ) y dos protones fenólicos diferentes (-1,87 y 4,45 τ).

La reacción de la acetilquinona con tricloruro de aluminio para formar LV, se puede interpretar a través de un proceso concertado como el representado en el siguiente esquema:

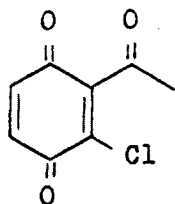


LV

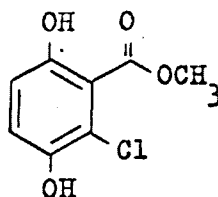
El cloruro de hidrógeno, se adiciona rápidamente a la acetilquinona, conduciendo al producto LV, con elevado rendimiento. Por c.c.f. se observan bajas concentraciones de acetilhidroquinona y 2-acetil-3-cloro-1,4-benzoquinona (LVI) en la mezcla de reacción.

La obtención de la quinona LVI, se logra con excelente rendimiento, por oxidación del difenol LV, con óxido de plata.

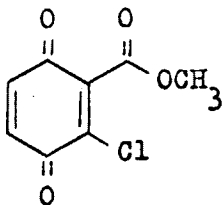
En condiciones similares, la 2-metoxycarbonil-1,4-benzoquinona se transforma en la 2-metoxycarbonil-3-clorohidroquinona (LVII), la cual por tratamiento con óxido de plata conduce a la quinona correspondiente LVIII.



LVI



LVII



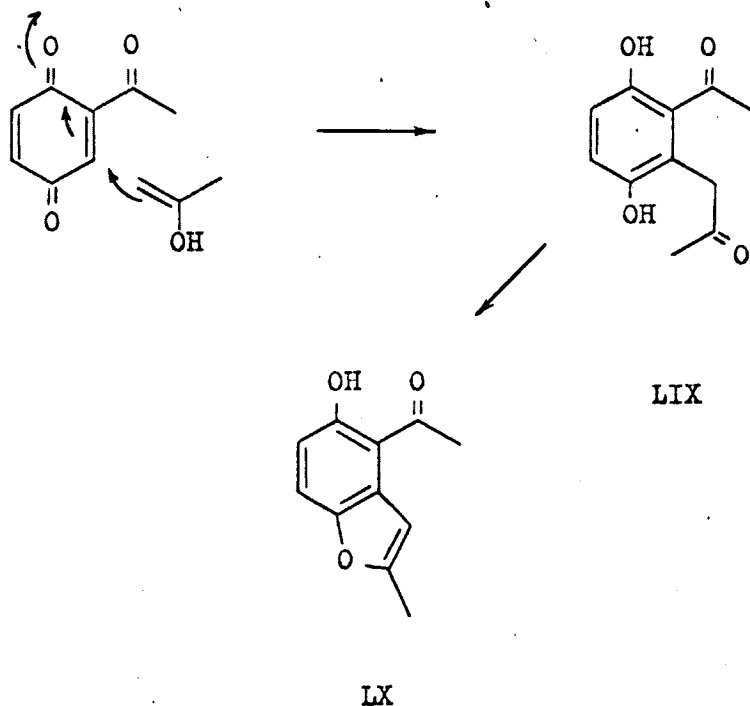
LVIII

E. Reacción con otros nucleófilos

1. Adición de un enol

Un nucleófilo tan débil como es un enol, presenta una cierta reactividad frente a la acetilquinona. En efecto, cuando se hace reaccionar la quinona, con acetona en medio ácido, se obtiene, aunque con bajo rendimiento, un sólido de color amarillo fácilmente aislable de la mezcla de reacción. Este producto se caracteriza como el 2-metil-4-acetil-5-hidroxibenzofurano (LX) por su análisis elemental que corresponde para $C_{11}H_{10}O_3$ y por su espectro de R.M.N. en el que la presencia del núcleo furánico sustituido se deduce de la aparición de un singulete a 3,42 τ y la señal de un grupo metilo de tipo aromático a 7,50 τ .

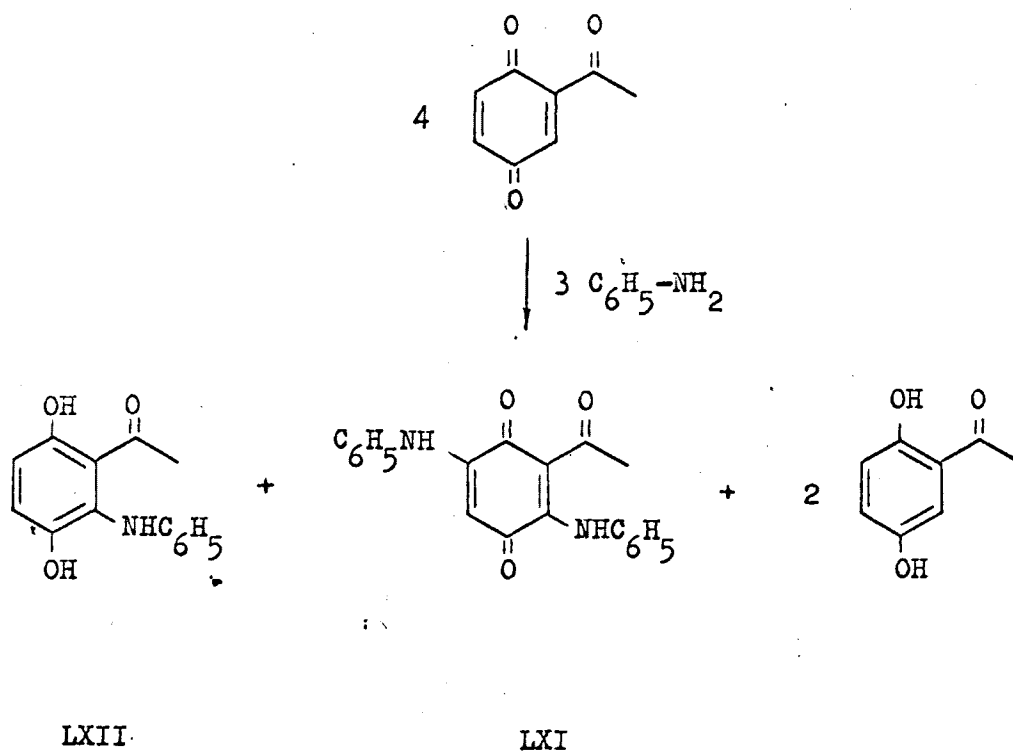
El benzofurano sustituido, probablemente se ha generado a través de una reacción de adición en la que se crea LIX, el cual se cicla para dar LX, según el siguiente esquema:



En la bibliografía se describen productos referibles a LX, los cuales se forman por reacción de la 1,4-benzoquinona con compuestos β -dicarbonílicos, operando con un catalizador ácido (39)(40). No es extraño por lo tanto que la acetilbenzoquinona, mucho mas reactiva, pueda reaccionar con enoles simples

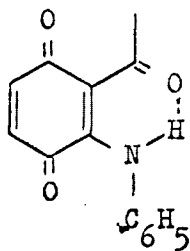
2. Adición de aminas

La reacción de la acetilquinona con un nucleófilo nitrogenado como la anilina, conduce según la bibliografía (22) a la 2-acetil-3,6-dianilino-1,4-benzoquinona (LXI). Sin embargo por nuestra parte, hemos encontrado que en la reacción considerada, además de la quinona LXI, se forma un segundo producto caracterizado como la 2-acetil-3-anilino-hidroquinona (LXII), por tanto la reacción de la acetilquinona y anilina puede representarse según el esquema:

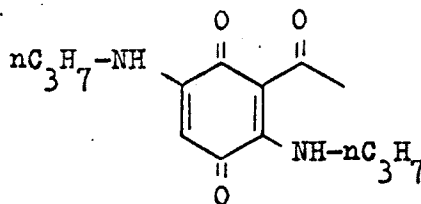


La posición orto del grupo anilino respecto del acetilo en la hidroquinona LXII, se comprueba al analizar el espectro I.R. de la quinona LXIII proveniente de la oxidación de LXII, en el cual no aparece la absorción del grupo -NH y la del grupo acetilo se presenta poco intensa a 1695 cm^{-1} . Esta clara asociación entre el grupo acetilo y el -NH del grupo anilino, se aprecia también en R.M.N. en que se observa la señal de un protón a campo negativo ($-3,27\tau$), atribuible al grupo -NH .

La n-propilamina, reacciona con acetilquinona formando con bajo rendimiento la 2-acetil-3,6-di-n-propilamino 1,4-benzoquinona (LXIV). Se observa además una elevada descomposición de la acetilquinona, debido probablemente a la mayor basicidad de éste tipo de reactivos.



LXIII



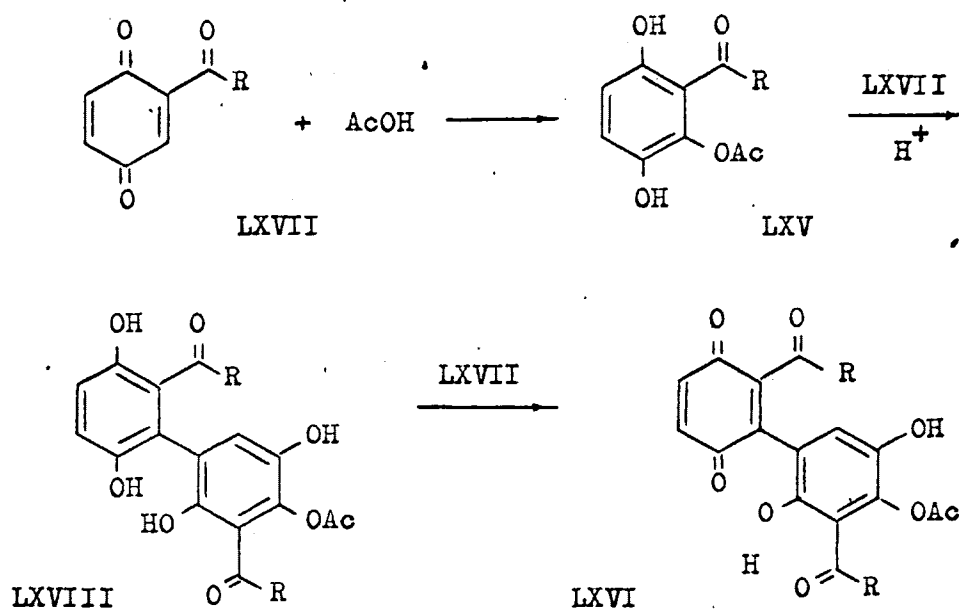
LXIV

3. Reacción con ácido acético

Los ácidos carboxílicos o sus sales, en principio, podrían conducir en su reacción con acetilquinona, al correspondiente producto de adición LXV ($R = -CH_3$) o a la quinona derivada de él. Con éste objeto, se ensayó la reacción de la acetilquinona con ácido acético.

Estudiando la reacción mencionada, se observa la formación de acetilhidroquinona y un segundo producto de color rojo intenso. Este compuesto ha sido caracterizado como 2-acetil-3(2,5'-dihidroxil-3'-acetil-4'-acetoxifenil)-1,4-benzoquinona (LXVI : $R = -CH_3$), en base a sus datos analíticos. En efecto, en I.R. aparece una banda de éster fenólico a 1770 cm^{-1} y bandas carbonílicas a 1660 y 1630 cm^{-1} . Por otra parte el espectro de R.M.N. muestra dos protones fenólicos distintos ($-1,03$ y $2,33\tau$), un protón aromático ($1,86\tau$), un singulete de dos protones quinónicos ($3,11\tau$) y señales de dos acetilos distintos y un acetoxilo ($7,26$; $7,92$ y $7,67\tau$)

Casi en forma simultánea con nosotros, Kuser y Eugster (41) determinan que la reacción de la 2-metoxicarbónil-1,4-benzoquinona con ácido acético conduce al producto LXVI ($R = -OCH_3$), que es totalmente referible al obtenido a partir de acetilquinona



La formación de las quinonas del tipo LXVI, se puede interpretar como una adición del ácido acético sobre el sistema conjugado de la quinona LXVII, produciendo LXV, la cual se sustituye electrofílicamente en C-6 por parte de la quinona LXVII y el producto resultante LXVIII, se deshidrogena in situ dando finalmente la quinona LXVI.

Cabe mencionar, respecto de la reacción de acetil quinona con ácido acético, que la presencia de bajas concentraciones de acetato sódico cataliza la formación de la quinona LXVI

II. APLICACIONES DE LAS REACCIONES DE LA 2-ACETIL-1,4-BENZO- QUINONA Y QUINONAS ANALOGAS CON NUCLEOFILOS

A. Reacción Diels-Alder

Antecedentes

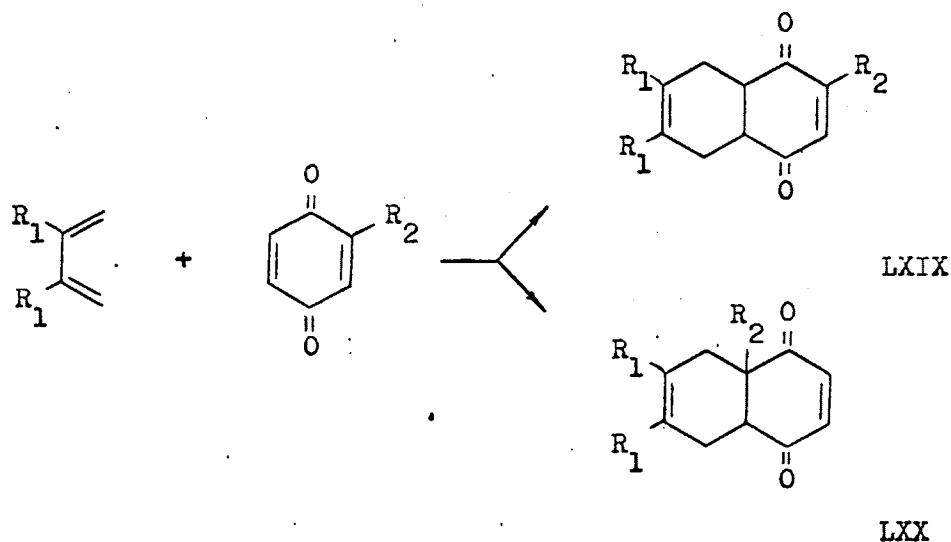
La reacción Diels-Alder entre un dieno simétrico y 1,4-benzoquinonas asimétricas, puede conducir alternativamente a monoadductos estructuralmente isómeros (LXIX, LXX) o a una mezcla de ambos, según el esquema de la Tabla IV.

El curso de la reacción, está supeditado, tanto a la naturaleza eléctrica del sustituyente sobre el sistema quinónico como también a la oposición estérica de formación del aducto con sustituyente angular (42)(43). En efecto, cuando el sustituyente es aceptor de electrones por efecto de resonancia o inductivo, el doble enlace quinónico está activado y se formará el aducto con el sustituyente dispuesto angularmente (LXX). Por el contrario, si el sustituyente cede electrones ya sea por efecto conjugativo o hiperconjugativo, se produce una desactivación del doble enlace quinónico sustituido, formandose el aducto normal LXIX.

En la Tabla IV, se resumen algunos resultados

TABLA IV

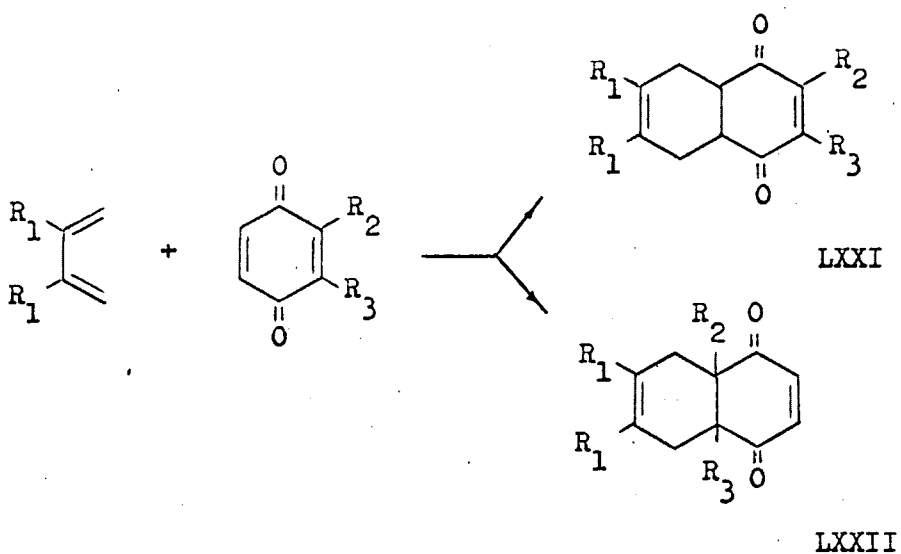
Productos de reacción de algunas 1,4-benzoquinonas
monosustituídas, con butadieno y dimetilbutadieno



R_2	$R_1 = -H$	$R_1 = -CH_3$
$-CH_3$	LXIX	LXIX
$-OCH_3$	-	LXIX
$-Cl$	LXIX	LXIX
$-F$	LXIX	LXIX
$-NCH_3(C_6H_5)$	-	LXIX
$-CO_2CH_3$	LXIX, LXX	LXX
$-CN$	LXX	LXX
$-COCH_3$	LXIX, LXX	LXX
$-CF_3$	LXIX, LXX	LXX

empíricos (18)(20), sobre los cuales se basan las consideraciones antes mencionadas.

Las 1,4-benzoquinonas 2,3 disustituídas con uno o dos sustituyentes que toman electrones, en su reacción con dienos, muestran un esquema similar al dado anteriormente:



De la observación de la Tabla V (20), se deduce que los ejemplos aportados en estos casos, son muy limitados como así también las conclusiones que de ellos se deducen.

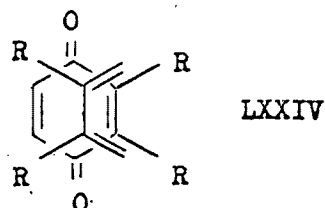
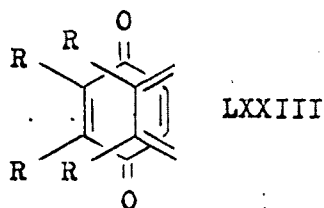
TABLA V

Productos de reacción de algunas 1,4-benzoquinonas
2,3 disustituídas con butadieno y dimetilbutadieno

R_2	R_3	$R_1 = -H$	$R_1 = -CH_3$
-CN	-CN	LXXI, LXXII	LXXII
$-CO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$	LXXI	LXXI, LXXII
$-NO_2$	$-CH_3$	-	LXXI
-CN	$-CH_3$	-	LXXI

Las 1,4-benzoquinonas mono y disustituídas con grupos que toman electrones, tienden a dar con dimetilbutadieno, mayor proporción del aducto angular, que en su reacción con butadieno según se puede observar en las tablas anteriores. La justificación de éste comportamiento, se ha interpretado basandose en el mecanismo mas ampliamente aceptado para la reacción Diels-Alder.

Si se considera la reacción entre un dieno y una benzoquinona, ambos 2,3 disustituídos, se podran proponer dos estados de transición de tipo "endo" con una máxima acumulación de enlaces π (LXXIII , LXXIV)



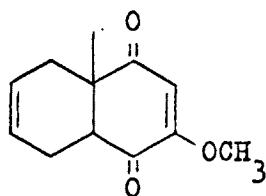
Presentará mayor contribución aquel estado de transición, en el cual las interacciones estéricas sean mínimas lo que significa que la forma LXXIV, que conduce al aducto angular, será la mas favorable. Por otra parte, si el dieno no tiene sustituyentes ambos estados de transición serán esencialmente equivalentes y el curso de la reacción estará controlado fundamentalmente, por la naturaleza eléctrica de los sustituyentes en la quinona.

De lo expuesto anteriormente, cabe considerar tres factores principales para poder predecir el curso de la reacción Diels-Alder entre 1,4-benzoquinonas sustituidas y dienos simétricos.

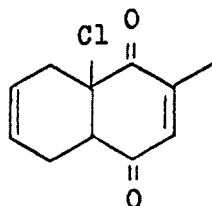
- (1) La naturaleza eléctrica de los sustituyentes, de tal forma que el doble enlace quinónico mas reactivo, será aquel que presente mayor déficit de electrones.
- (2) El número y volumen de los sustituyentes que cabe esperar que adopten una disposición angular en el producto resultante.
- (3) El número y volumen de los sustituyentes en el dieno y

las posibles interacciones con los sustituyentes de la quinona, en el estado de transición.

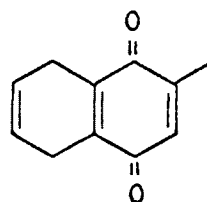
Observando el curso de la reacción Diels-Alder en benzoquinonas 2,5 y 2,6 disustituídas, con grupos diferentes es posible determinar, en forma relativa, el mayor o menor efecto de activación que presenta un sustituyente determinado respecto del otro. Así por ejemplo, la reacción de la 2-metoxi-5-metil-1,4-benzoquinona con butadieno, conduce al monoadducto LXXV, en el cual el grupo metilo está situado angularmente (44). Por otra parte, la 2-cloro-6-metil-1,4-benzoquinona reacciona con butadieno dando el aducto inestable LXXVI, el cual elimina hidrácido para formar la quinona LXXVII (20)



LXXV

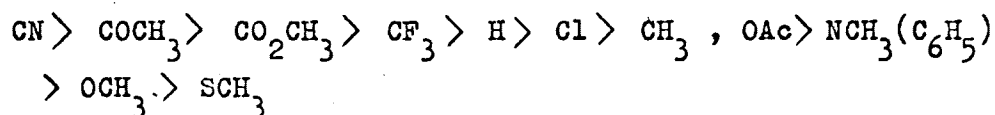


LXXVI



LXXVII

Efectuando correlaciones similares, se ha logrado dar la siguiente ordenación de los sustituyentes según su efecto de activación sobre el doble enlace quinónico (20):

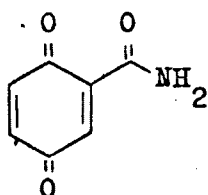


En nuestro estudio anterior, acerca de la reacción de benzoquinonas con nucleófilos, se ha obtenido una serie importante de 2-acetil y 2-metoxycarbonil-1,4-benzoquinonas 3 sustituidas, sobre las cuales nos pareció de interés estudiar su comportamiento en la reacción Diels-Alder, como así también la de dos nuevas 2-acil-1,4-benzoquinonas para aportar así, nuevos antecedentes acerca de la reacción de dienos simétricos con benzoquinonas conteniendo un grupo aceptores de electrones.

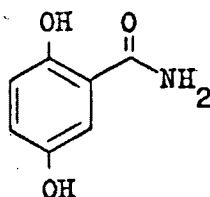
1. Adición de 2-carbamoil y 2-trans-cinamoil-1,4-benzoquinona

La 2-carbamoil y la 2-trans-cinamoil-1,4-benzoquinona (LXXVIII , LXXIX) han sido sintetizadas con el objeto de comprobar la generalidad de las conclusiones aportadas por Ansell y colaboradores, acerca de la exaltación de las características filodiénicas del doble enlace quinónico, cuando éste contiene sustituyentes aceptores de electrones (20)

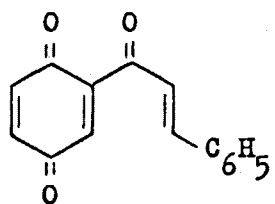
La quinona inestable LXXVIII, obtenida con bajo rendimiento por oxidación de gentisamida (LXXX) con óxido de



LXXVIII



LXXX

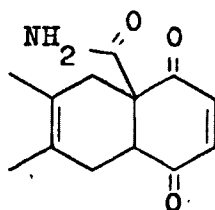


LXXIX

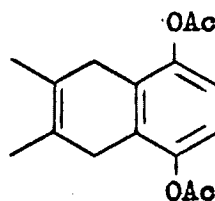
plata, por la naturaleza del sustituyente, debería conducir al monoadducto LXXXI. Efectivamente, dicha quinona, reacciona rápidamente con dimetilbutadieno, formando como único producto (c.c.f.) el aducto esperado LXXXI, con el sustituyente angular.

La estructura LXXXI, se demuestra por su espectro de R.M.N. que presenta a 3,30 τ un singulete de dos protones

olefínicos del sistema de ciclohexen-diona mientras que la señal a 6,53 τ que se asigna al protón angular CH-CO integra solamente un protón. Por vía química, se confirma la estructura propuesta, ya que al tratar el aducto con anhídrido acético, se aisla el diacetato de la 6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftoquinona (LXXXII)(45), lo cual supone la eliminación del sustituyente angular para favorecer la aromatización del producto.



LXXXI

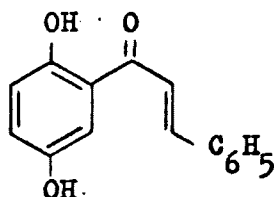


LXXXII

La condensación de Claisen-Schmidt entre acetilhidroquinona y benzaldehído, conduce a la cinamoilhidroquinona (LXXXIII)(46), con estereoquímica trans del grupo carbonilo respecto del anillo aromático (47).

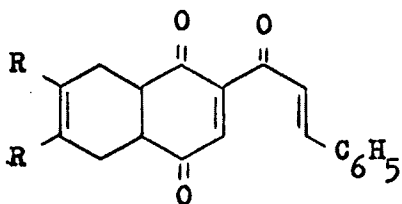
La 2-trans-cinamoil-1,4-benzoquinona (LXXIX) se

ha logrado con elevado rendimiento, por oxidación de LXXXIII con óxido de plata. Simultáneamente con éste resultado, se describe la obtención de la cinamoilquinona en forma similar a la nuestra (48).

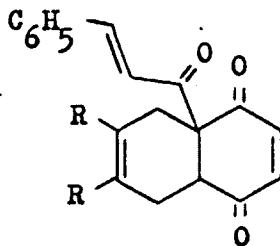


LXXXIII

El grupo trans-cinamoilo, desde el punto de vista eléctrico, debe activar el doble enlace quinónico 2,3 sobre el cual está sustituido, favoreciendo la orientación del dieno sobre dicha posición. Por el contrario, el volumen importante del sustituyente considerado, representará un impedimento estérico a la formación de un aducto con sustituyente angular. Cabe esperar entonces, que la síntesis diénica con la quinona LXXIX lleve al aducto normal LXXXIV o a la mezcla de ambos monoaductos isómeros (LXXXIV , LXXXV)



LXXXIV



LXXXV

Al efectuar la reacción Diels-Alder en la 2-trans-cinamoil-1,4-benzoquinona, empleando butadieno y dimetilbutadieno, se aislan sendos aductos angulares LXXXV ($R = -H, -CH_3$). Ambos productos presentan en su espectro de R.M.N. la señal de dos protones olefínicos (3,33 y 3,36 τ respectivamente) y un sólo protón CH-CO angular (6,60 y 6,58 τ respectivamente)

El hecho que la 2-acetil y 2-metoxycarbonil-1,4-benzoquinona, en su reacción con butadieno formen en cierta extensión los respectivos aductos normales (Tabla IV), que en el caso de la cinamoilquinona no se detecta, demues

tra que el efecto de activación del doble enlace quinónico 2,3 en la reacción Diels-Alder, es superior por parte del grupo cinamoilo, respecto de los grupos acetilo y metoxycarbonilo.

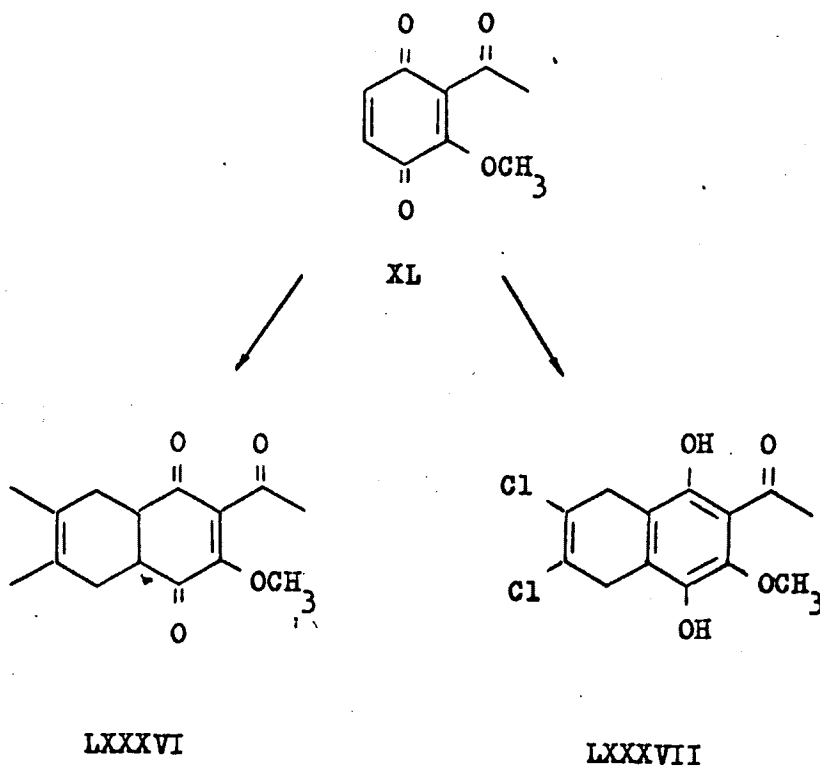
2. Adición de 2-acetil y 2-metoxycarbonil-1,4-benzoquinonas 3 sustituidas

El estudio de la síntesis diénica con 2-acetil y 2-metoxycarbonil benzoquinonas 3 sustituidas, se ha realizado con dienos simétricos del tipo butadieno, dimetilbutadieno y 2,3-dicloro-1,3-butadieno^{*}

Antes de comentar los resultados obtenidos en el presente estudio, conviene tener presente que ya anteriormente, durante la caracterización de la 2-acetil-3-isopropoxi-1,4-benzoquinona (XXXIV : Sección I,A,1,b) se había comprobado, al menos en forma cualitativa, que en éste caso predominaba la reactividad del doble enlace quinónico en 5,6

(*) La reactividad del 2,3-dicloro-1,3-butadieno en síntesis diénica, ha sido observada recientemente (49)(50)

Nuestros primeros ensayos de reacción Diels-Alder, se realizaron sobre la 2-acetil-3-metoxi-1,4-benzoquinona (XL : R = $-\text{CH}_3$, Tabla II) empleando 2,3-dimetil y 2,3-diclorobutadieno. En el primer caso, el producto aislado no presenta en su espectro de R.M.N. la señal de los protones olefínicos que aparecía para un monoadducto angular y por el contrario, se observa la señal de dos protones angulares a 6,75 τ lo que demuestra que el producto formado corresponde con el aducto normal LXXXVI.

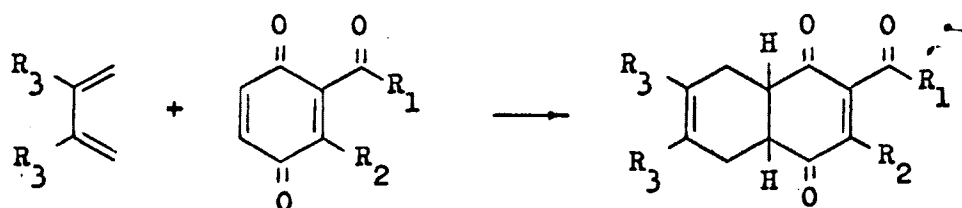


En igual forma, cuando se hace reaccionar la quinona considerada, con diclorobutadieno, durante 100 h en disolución bencénica se aísla el aducto estable LXXXVII y en ningún caso hemos detectado la posible formación de aductos angulares.

Hemos comprobado, en variados casos que la reacción Diels-Alder entre 2-acetil y 2-metoxycarbonil-1,4-benzoquinonas 3 sustituidas y los dienos considerados, conduce invariablemente a los aductos normales, resultantes de la adición del dieno sobre el doble enlace quinónico 5,6. Estos resultados se resumen en la Tabla VI.

TABLA VI

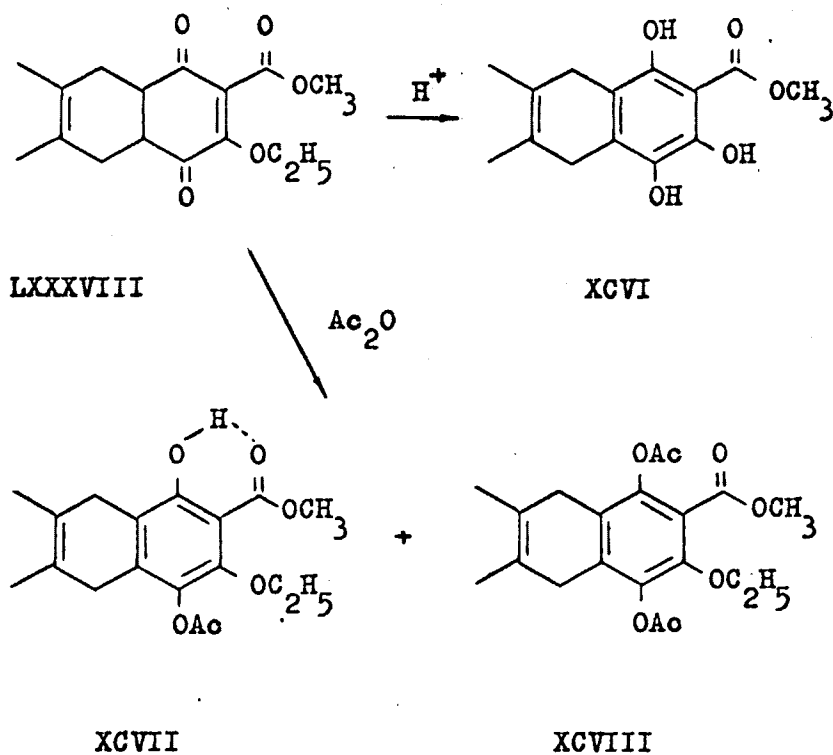
Reacción Diels-Alder de 2-acetil y 2-metoxycarbonil-
1,4-benzoquinonas 3 sustituidas



Número	R ₁	R ₂	R ₃
LXXXVI	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃
LXXXVII	-CH ₃	-OCH ₃	-Cl
LXXXVIII ^a	-OCH ₃	-OC ₂ H ₅	-CH ₃
LXXXIX	-CH ₃	-Cl	-H
XC ^b	-OCH ₃	-Cl	-H
XCI	-CH ₃	-Cl	-CH ₃
XCII	-OCH ₃	-Cl	-CH ₃
XCIII ^b	-CH ₃	-Cl	-Cl
XCIV	-CH ₃	-S-nC ₄ H ₉	-CH ₃
XCV	-CH ₃	-SCH ₂ CO ₂ CH ₃	-H

^a Caracterizado por vía química

^b Obtenidos en forma difenólica



El producto procedente de la síntesis diénica entre la 2-metoxicarbonil-3-etoxi-1,4-benzoquinona (XLII : Sección I,A,2) y dimetilbutadieno, es un líquido que aunque no pudo ser caracterizado directamente, se deduce que está constituido fundamentalmente por el aducto normal LXXXVIII, ya que al ser tratado en solución de ácido acético con gotas de ácido clorhídrico conduce a XCVI. Por otra

parte, la acetilación del aducto LXXXVIII conduce a la formación de dos derivados acetilados, caracterizados como los acetatos en C₄ y C_{1,4} de la 2-metoxycarbonil-3-etoxi-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (XCVII , XCVIII)

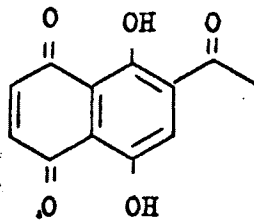
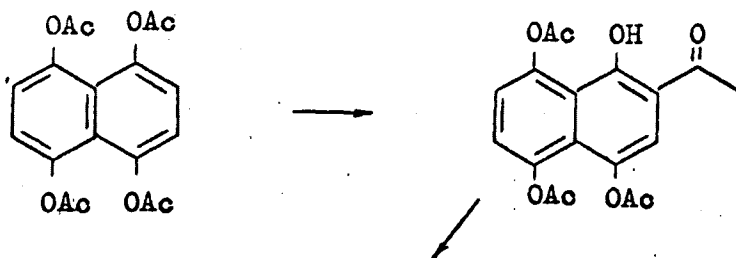
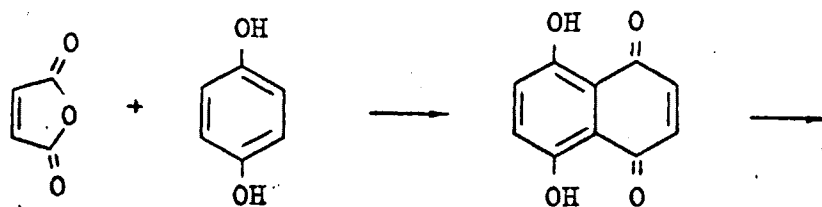
Estos resultados obtenidos en la reacción Diels-Alder con 2-acetil y 2-metoxycarbonil-1,4-benzoquinonas 3 sustituidas, parece demostrar que, tanto el efecto de cesión de electrones del sustituyente en C-3 que disminuye la reactividad de éste doble enlace, como el impedimento estérico de los dos grupos vecinos, que dificultan el estado de transición que lleva al aducto angular, favorecen la formación del aducto normal.

B. Síntesis de naftazarinas

Antecedentes

La síntesis de acetilnaftazarinas ha sido estudiada principalmente por Scheuer y colaboradores, fundamentalmente en lo que respecta a la obtención de los espirocromos citados en la introducción del presente trabajo. El método elaborado por estos autores, básicamente se inicia con la formación del esqueleto naftazarínico mediante

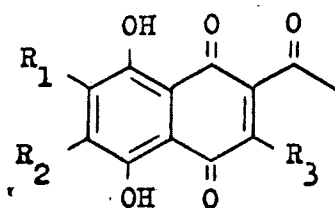
condensación de anhídrido maleico e hidroquinona, ambos convenientemente sustituidos (51). La reducción acetilante del derivado naftazarínico forma el leucoacetato el cual por transposición de Fries, seguido de hidrólisis conduce finalmente al sistema de acetilnaftazarina. Ilustraremos esta secuencia, esquematizando la síntesis de la 6-acetilnaftazarina (XCIX).



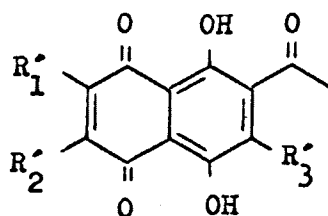
XCIX

Aunque éste método, conduce a acetilnaftazarinas con bajos rendimientos, debido a la formación de mezclas de productos en sus últimas fases, es el único descrito hasta el momento para la obtención de estos productos.

Es probable que los otros métodos de síntesis de naftazarinas, que normalmente operan con catálisis ácida y en condiciones enérgicas, no tengan aplicación en la obtención de acetilnaftazarinas, debido a que en medio ácido se observa la fácil eliminación de la función acetilo en naftazarinas del tipo C (12)(13). Cabe esperar, que la eliminación del grupo acetilo se produzca de igual forma en compuestos del tipo CI, debido a la tautomería observada en sistemas de naftazarina, lo que permite la interconversión hacia una forma del tipo C, susceptible de transformación



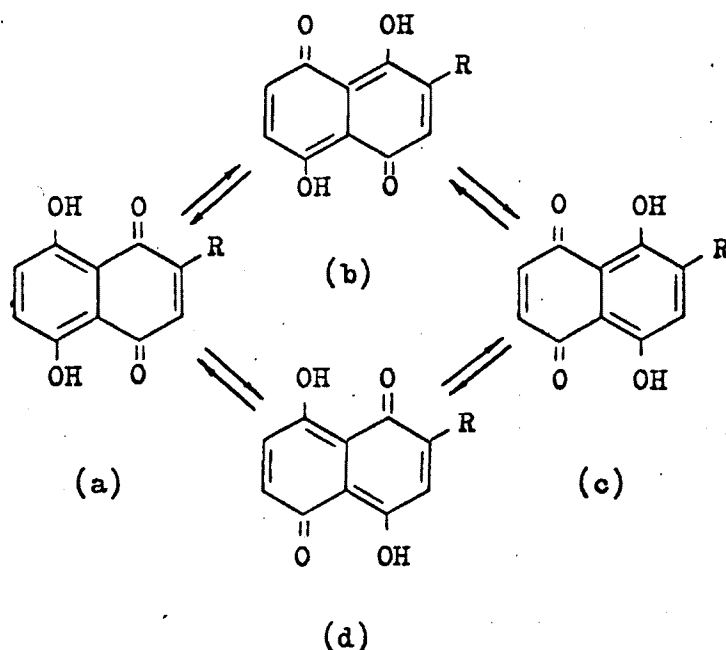
C



CI

Tautomería en sistemas naftazarínicos

La tautomería existente en naftazarinas, es un rasgo estructural característico de éste tipo de sistemas, y ha sido ampliamente demostrado por Scheuer y Moore (52). Así por ejemplo, una naftazarina sustituida puede, en principio, presentarse bajo cuatro formas tautómeras en equilibrio:



Este posible equilibrio rápido entre los tautómeros a,b,c,d está de acuerdo con la observación de que en

el espectro de R.M.N. de la propia naftazarina ($R = -H$), aparezca una sola señal a $2,87 \tau$, que es un valor promedio entre el esperado para protones quinónicos ($3,03-3,25 \tau$) y aromáticos ($2,69-2,75 \tau$) en sistemas referibles.

La presencia de un sustituyente sobre el sistema naftazarínico, alterará el equilibrio hacia aquellas formas tautómeras mas estables, dependiendo de la naturaleza eléctrica del sustituyente. Mediante el empleo de la R.M.N. se ha podido racionalizar el efecto de los sustituyentes, sin embargo se debe considerar que con ésta técnica se detecta, en disolución, las señales del tautómero predominante en el equilibrio entre dos o más formas tautómeras, cuando la velocidad en el equilibrio es menor que lo que permite la medición del fenómeno de la resonancia. Por otra parte, si la velocidad de interconversión entre los tautómeros, es muy rápida, solamente se observaran valores promedios entre los protones de los tautómeros que participan en el equilibrio.

De ésta forma se ha podido establecer que cuando R cede electrones (p.e. $-OH$, $-OR$, $-CH_3$) el tautómero predominante es aquel que posee el sustituyente sobre el núcleo quinónico (a). Por el contrario, si R es aceptor de

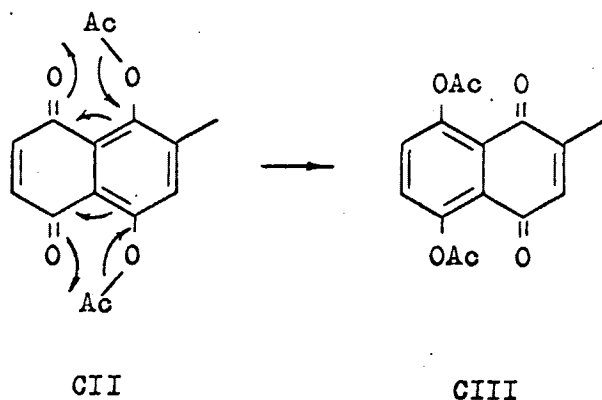
electrones (p.e. $-\text{COCH}_3$), el tautómero más contribuyente es c, en el cual el sustituyente está situado sobre el núcleo aromático.

Estos resultados pueden interpretarse analizando la estabilidad del sistema quinónico, desde el punto de vista de su potencial normal, dada la estrecha relación que existe entre ambos factores. En efecto cuando el sustituyente cede electrones, su tendencia a rebajar el potencial del sistema quinónico, será mayor cuando actúa directamente sobre el núcleo quinónico que a través del anillo aromático. Por el contrario, cuando el sustituyente es aceptor de electrones, se producirá un aumento del potencial, el cual estará mas atenuado cuando el sustituyente se encuentre sobre el núcleo aromático.

Basándose en el efecto eléctrico de los sustituyentes, es posible predecir, en casos sencillos, la estructura del tautómero predominante. Sin embargo, ha medida que aumenta el número de sustituyentes la asignación se hace más difícil, debido a los variados efectos de tipo eléctrico, estérico y de quelación que se presentan sobre el sistema naftazarínico.

Los derivados acetilados de naftazarinas, presentan también la posibilidad de interconversión de isómeros

que ha sido inicialmente descrita por Fariña, Lora-Tamayo y Suárez (17). En efecto, cuando estos autores se plantearon la obtención del diacetato de la 6-metilnaftazarina a partir de 2-metil-1,4-benzoquinona y butadieno, empleando el esquema descrito en la pag. 5, observaron que en la oxidación crómica no se formaba el diacetato esperado CII, sino que por el contrario se obtenía el diacetato de la 2-metilnaftazarina (CIII). Este resultado que supone la formación inicial del diacetato CII y su conversión posterior en CIII, se justifica a través de un probable mecanismo de transacilación, representado a continuación:



Finalmente agregaremos que este fenómeno de transacilación en sistemas naftazarínicos se ha observado en

otros muchos casos (53)(54) y recientemente se ha demostrado mediante el empleo de la Resonancia Magnética Nuclear dinámica (55).

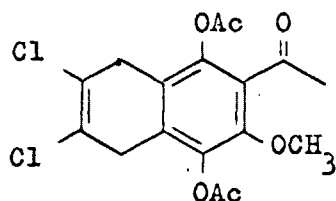
Los aductos Diels-Alder, entre 2-acetil y 2-metoxycarbonil-1,4-benzoquinonas 3-sustituídas y dienos, obtenidos en el estudio precedente, nos parecieron adecuados, para estudiar a partir de ellos, la posible obtención de acetil y metoxycarbonilnaftazarinas según el método descrito en la pag. 5 . Entre estos, los aductos con funciones oxigenadas presentaban gran interés, ya que, en principio, podrían conducir a productos referibles a los espinocromos.

1. Ensayo de obtención de acetil y metoxycarbonilnaftazarinas alcoxiladas

Como modelo mas simple, para iniciar nuestro estudio de síntesis de acetilnaftazarinas con una función oxigenada, decidimos utilizar en primer lugar el aducto LXXXVI. La acetilación del aducto, en las condiciones normales para este tipo de compuestos, conduce al diacetato esperado CV, acompañado de una proporción considerable del monoacetato en C₄ de la 2-acetil-3-metoxi-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (CIV). La conversión del



2,3-diclorobutadieno y 1,4-benzoquinonas, conduce con exce
lente rendimiento a los correspondientes derivados naftazar
r_ínicos (56). Decidimos entonces ensayar la oxidación del
diacetato CVI, proveniente de la calefacción prolongada del
aducto LXXXVII (Sección II,A,2) con anhídrido acético.



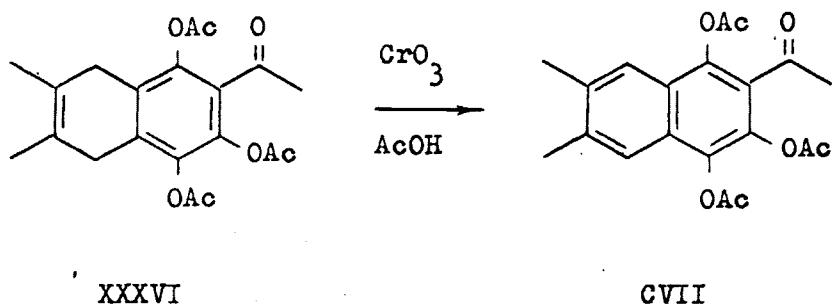
CVI

El producto obtenido en el tratamiento oxidativo de CVI, presenta características similares con las del com
puesto proveniente de la oxidación de CV y en igual forma
contiene solamente trazas de un derivado naftazar_rnico.

Como tercera alternativa para intentar obtener acetilnaftazarinas con una función oxigenada contigua al grupo acetilo, estudiamos la oxidación crómica del triace-
tato de la 2-acetil-3-hidroxi-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-

naftohidroquinona (XXXVI : Sección I,A,1,b).

El producto de oxidación, obtenido a partir del triacetato considerado, muestra datos analíticos de acuerdo con el derivado aromatizado CVII .



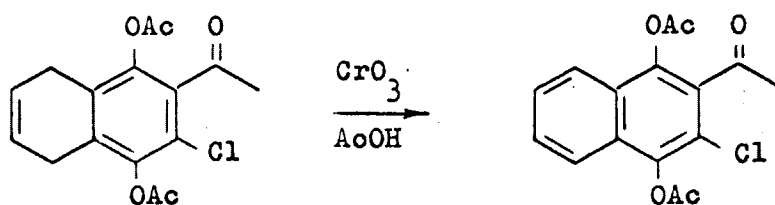
La imposibilidad de lograr por éste método, productos naftazarínicos con una función acetilo, contigua a un grupo oxigenado, se ha confirmado también en un producto referible a los anteriores. En efecto, al estudiar la oxidación crómica del diacetato de la 2-metoxycarbonil-3-etoxi-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (XCVIII : Sección II,A,2) se observa la formación de una mezcla compleja de productos, ninguno de los cuales muestra características de sistema naftazarínico.

2. Síntesis de acetil-cloronaftazarinas

La sustitución nucleófila de uno o mas átomos de cloro por funciones metoxilo, en un sistema naftazarínico, ha sido descrita por Scheuer y colaboradores (12). Basándonos en estos antecedentes y en vista de la falta de acceso hacia sistemas de acetilnaftazarinas con una función oxigenada, nos planteamos la posibilidad de preparación de acetil-cloronaftazarinas, a partir de los aductos adecuados para éste fin, descritos en la Sección II,A,2 . Estos derivados naftazarínicos, tendrían interés potencial para el caso de intentar obtener los sistemas inicialmente concebidos.

Sobre el precursor adecuado CVIII, obtenido por acetilación prolongada del aducto LXXXIX, se ensayó la oxidación crómica de la manera usual. El producto de reacción aislado corresponde al diacetato de la 2-acetil-3-cloro-1,4-naftohidroquinona (CIX)

Hemos observado que aun cuando se emplee un gran exceso de agente oxidante, no se logra la transformación del producto de reacción CIX en el derivado naftazarínico esperado.

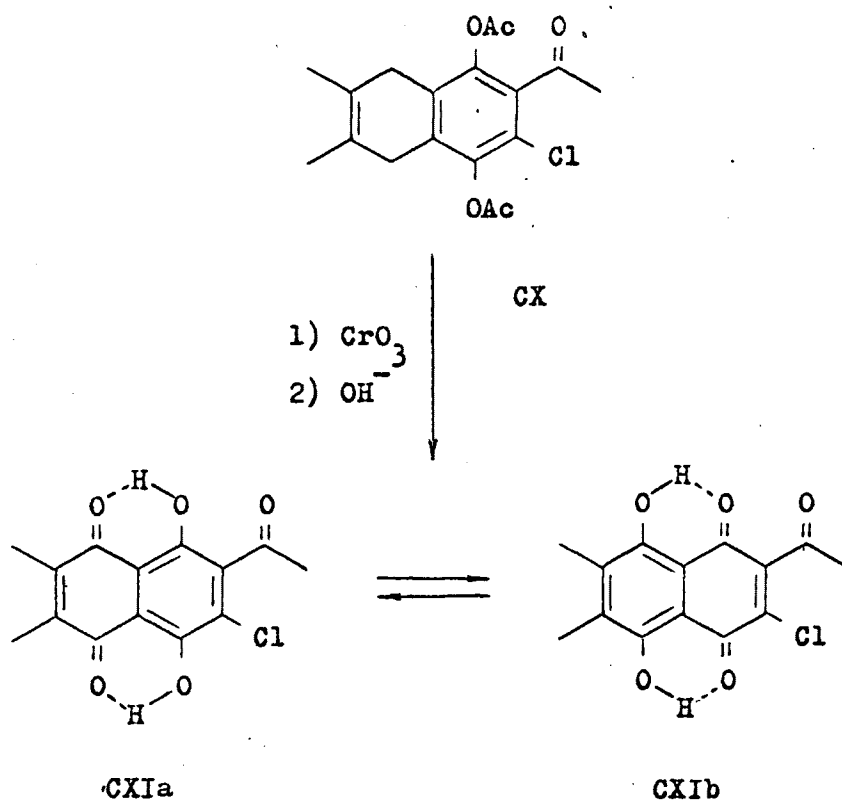


CVIII

CIX

De la experiencia acumulada en nuestro laboratorio acerca de oxidación crómica sobre derivados acetilados de aductos, se ha llegado a la conclusión de que los grupos metilo en posición 6 y/o 7 en el producto inicial, favorecen la conversión en el sistema naftazarínico . Es de esperar entonces que la oxidación del diacetato de la 2-acetil-3-cloro-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (CX), proveniente del aducto XCI, lleve a resultados mas satisfactorios que los obtenidos anteriormente.

También en nuestro caso es favorable el efecto de los grupos metilo, ya que al ensayar la oxidación crómica de CX, se aísla un sólido formado por dos compuestos,



uno de los cuales es de tipo naftazarínico. Sin embargo to dos los esfuerzos tendientes a separar el producto de interés, de la mezcla de reacción, resultaron infructuosos, motivo por el cual se practicó la hidrólisis de la mezcla para intentar aislar la naftazarina libre. Por tratamiento con álcali diluido, en frío, se consigue el objetivo deseado.

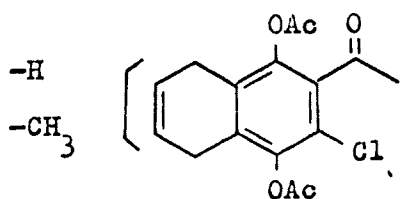
El espectro de R.M.N. de la naftazarina obtenida, presenta la señal de dos protones fenólicos a campo negativo ($-3,00$ y $-2,67 \tau$), lo cual es característico del sistema naftazarínico, además aparece un singulete de tres protones de grupo acetilo ($7,42 \tau$) y la señal de seis protones correspondientes a grupos metilo ($7,77 \tau$). Por otra parte el espectro I.R. presenta una fuerte absorción a 1715 cm^{-1} de grupo acetilo, lo que permite establecer la estructura del producto como la 2-acetil-3-cloro-6,7-dimetilnaftazarina (CXIb) o su correspondiente tautómero CXIa.

Al no existir protones nucleares no es posible fijar por R.M.N. la estructura predominante. Por otra parte, los datos existentes acerca de la posición de las señales en R.M.N. de grupos acetilo y metilo en productos referibles no permiten decidir con seguridad sobre la estructura del tautómero mas estable.

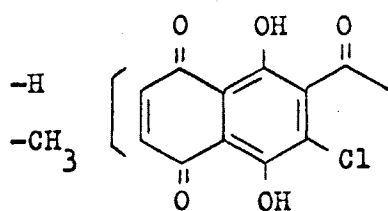
En el intento de poder establecer la estructura del tautómero predominante en la naftazarina CXI, decidimos sintetizar la mezcla de acetil-cloro-metilnaftazarinas isómeras, en la que la presencia, en el espectro de R.M.N. de un protón nuclear quinónico (CXIIa) o aromático (CXIIb) resultara en apoyo de una u otra estructura.

La síntesis de los diacetatos isómeros CXIII, se

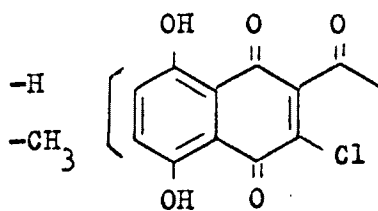
logra a partir de una reacción Diels-Alder con isopreno y 2-acetil-3-cloro-1,4-benzoquinona (LVI : Sección I,D) por el camino habitual de síntesis.



CXIII



CXIIa



CXIIb

La oxidación crómica de CXIII, conduce a un aceite formado en parte por un diacetato naftazarínico, el cual pudo ser caracterizado solamente por previa hidrólisis de la mezcla de reacción.

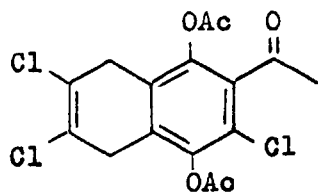
La estructura de la acetil-cloro-metilnaftazarina

obtenida, demostrada a partir de sus características espectrales, corresponde con la 2(6 3)-metil-6-acetil-7-cloronaftazarina (CXIIa). En efecto el espectro de R.M.N. presenta un ligero cuádruplete centrado a 2,95 τ , que colapsa a un singulete por irradiación a la frecuencia del grupo metilo. Por consiguiente corresponde a un protón quinónico acoplado con un grupo metilo, que aparece como doblete centrado a 7,70 τ

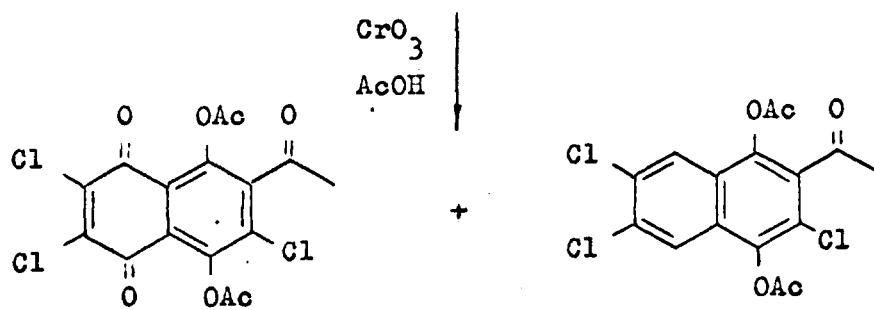
La mayor estabilidad del tautómero CXIIa, demuestra que la estructura predominante para la naftazarina CXI, es aquella en que los grupos metilo están situados sobre el núcleo quinónico (CXIa). Por lo demás, es razonable suponer que si un grupo metilo estabiliza el sistema quinónico, dos grupos de ésta naturaleza, aportarán un efecto estabilizador mayor.

Los mejores resultados de síntesis de acetil-cloronaftazarinas sustituidas, han sido obtenidos cuando se emplea el diacetato de la 2-acetil-3,6,7-tricloro-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (CXIV) proveniente de XCIII (Sección II,A,2). En efecto cuando se analiza el producto resultante en la oxidación crómica del diacetato CXIV, se determina que es fundamentalmente el derivado acetilado de la acetil-tricloronaftazarina (CXV), impurificado con el prou

ducto aromatizado CXVI

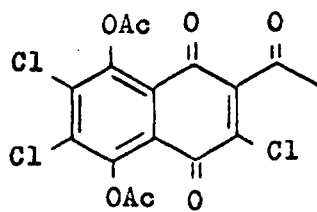


CXIV



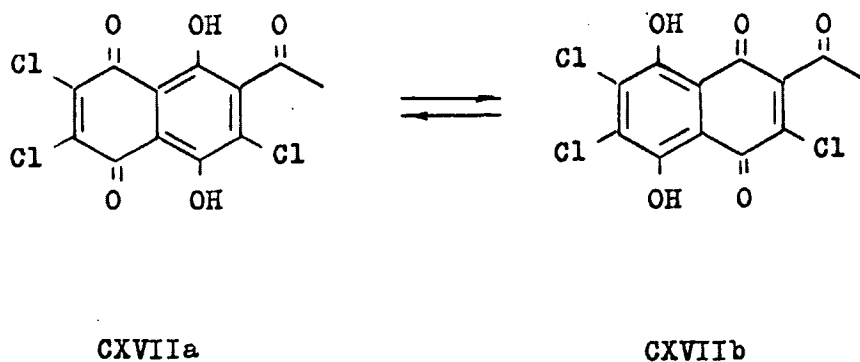
CXVa

CXVI



CXVb

Mediante hidrólisis alcalina de CXV, en condiciones suaves, se logra la naftazarina libre CXVII.

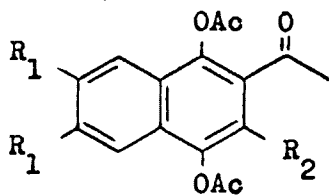
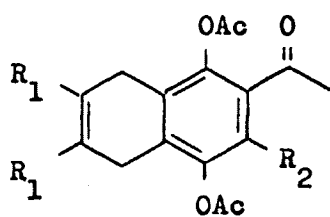


Resulta difícil poder determinar la estructura del tautómero predominante en el diacetato CXV, como así también la de su correspondiente naftazarina libre CXVII. Sin embargo, comentaremos algunos antecedentes que pueden ir en apoyo de los respectivos tautómero a

Analizando el espectro de R.M.N. del derivado naftazarínico CXV, se observa que las señales de los grupos acetoxilos, aparecen a 7,46 y 7,56 τ . Esta clara separación de las señales de los grupos mencionados, se presenta también en una serie de estructuras, cuya característica común es poseer un grupo acetilo situado sobre la posición 2

TABLA VII

Señales de grupos acetoxilos, en R.M.N. en sistemas de 2-acetil-1,4-diacetoxinaftaleno y 5,8-dihidronaftaleno



Sustituyentes		-OAc (τ)	
R_1	R_2	en C_1	en C_4
$-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_3$	7,64	7,74
$-\text{CH}_3$	$-\text{OAc}$	7,67	7,74
$-\text{Cl}$	$-\text{Cl}$	7,60	7,71
$-\text{H}$	$-\text{Cl}$	7,63	7,74
$-\text{CH}_3$	$-\text{OAc}$	7,57	7,71
$-\text{Cl}$	$-\text{Cl}$	7,46	7,56
$-\text{H}$	$-\text{Cl}$	7,50	7,60

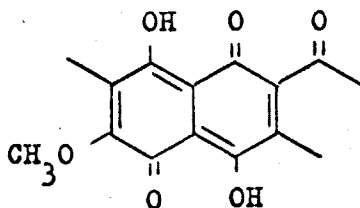
de sistemas de 1,4-diacetoxinaftaleno (Tabla VII). La diferenciación entre las dos señales de los grupos acetoxilos, suele tener una constancia de 6 Hz (0,10 p.p.m.) y se debe probablemente al efecto de anisotropía del grupo acetilo

próximo.

Por otra parte, tomando como base la estructura del diacetato de la 2,3,6-tricloronaftazarina, recientemente demostrada (56), es lógico suponer que la sustitución del hidrógeno anular en dicha estructura, por un grupo aceptor de electrones como el acetilo, no puede alterar la disposición de los tres átomos de cloro sobre el sistema naftazarínico.

Finalmente, respecto al aspecto estructural de las acetilnaftazarinas, obtenidas en éste estudio, hemos observado que la absorción del grupo acetilo en el I.R. suele aparecer intensa y hacia 1715 cm^{-1} o a valores superiores, lo que parece indicar que dicho grupo, no asociado intramolecularmente, presenta una cierta inhibición estérica a la resonancia con el sistema conjugado.

Es interesante aportar a ésta observación que la Cordeauxiona (CXVIII) (57), producto aproximadamente referible a nuestros sistemas de acetilnaftazarina, muestra en I.R. la absorción del acetilo a 1706 cm^{-1} y por rayos X, presenta una estructura de tipo anquinónico en la cual se observa una marcada desviación del grupo acetilo, respecto del sistema anular (58).

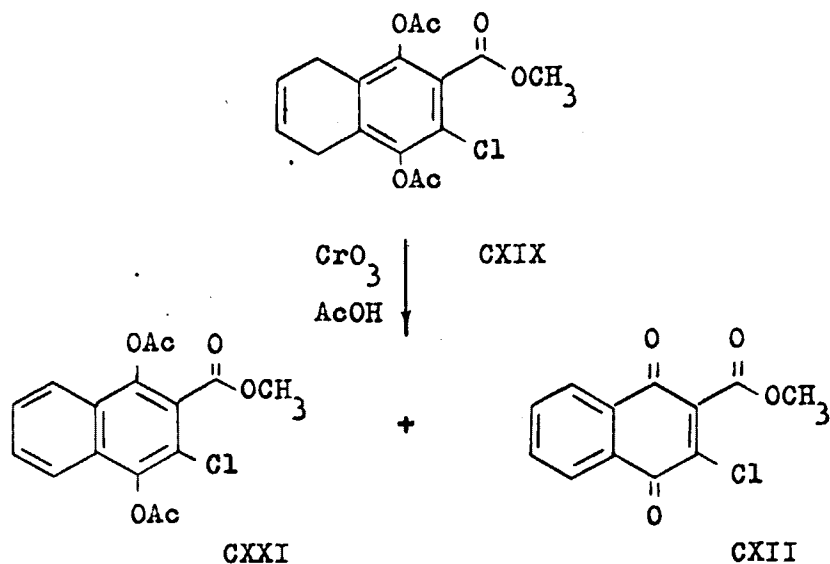


CXVIII

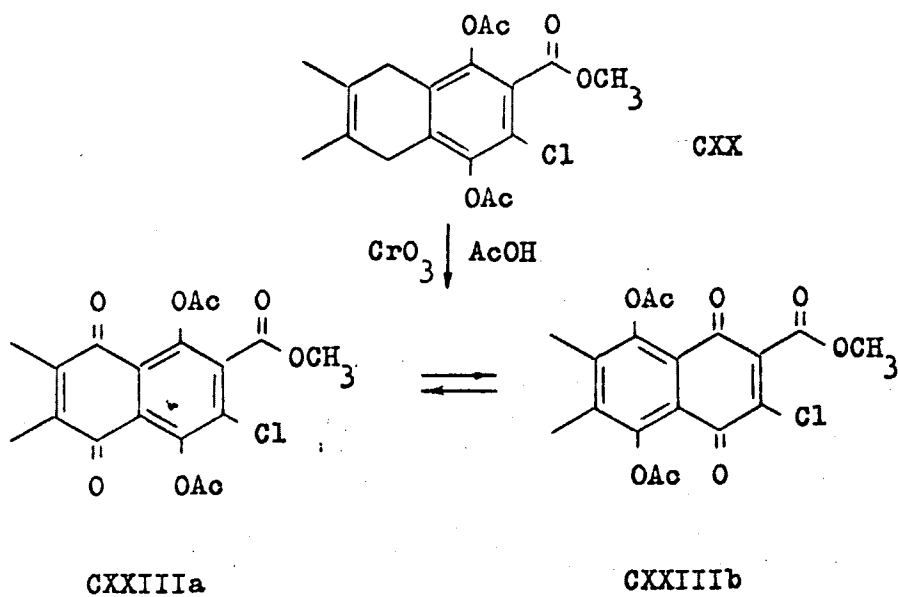
3. Síntesis de metoxycarbonil-cloronaftazarinas

Con el objeto de poder ampliar el esquema de síntesis de cloronaftazarinas sustituidas, se ensayó la oxidación de los diacetatos CXIX y CXX, referibles a los diacetatos de aductos acetil-cloro sustituidos ya estudiados.

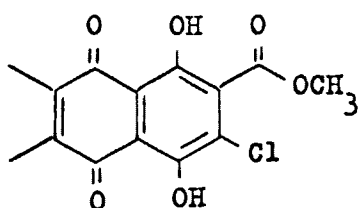
El producto CXIX, resultante en la acetilación de XC, sometido a oxidación crómica, no conduce al derivado, naftazarínico esperado, ya que se aísla como producto principal, el diacetato de la 2-metoxycarbonil-3-cloro-1,4-naftohidroquinona (CXXI) acompañado de la quinona CXXII.



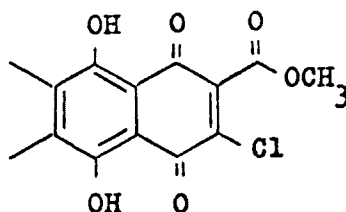
Por el contrario, la oxidación del diacetato CXX, proveniente del aducto XCII, lleva al derivado naftazarínico previsto CXXIIIa.



El diacetato CXIII, por transesterificación con metanol en medio ácido, conduce a la metoxycarbonil-clorodimetilnaftazarina (CXXIV)



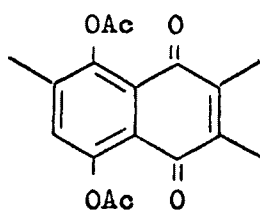
CXXIVa



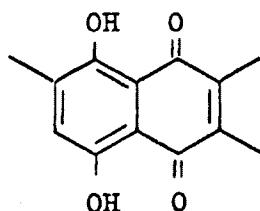
CXXIVb

Para poder determinar la estructura del tautómero predominante, tanto en el diacetato CXIII, como en su propia naftazarina libre (CXXIV), se obtuvieron sus espectros de R.M.N. y se compararon los desplazamientos químicos de los metilos, unidos al núcleo naftazarínico, con los del diacetato de la 2,3,6-trimetilnaftazarina (CXXV) (17) y su naftazarina libre (CXXVI), empleando deutero-cloroformo como disolvente.

La señal de los metilos a 7.91 τ en el diacetato CXIII, concuerda con el desplazamiento químico de los me-



CXXV



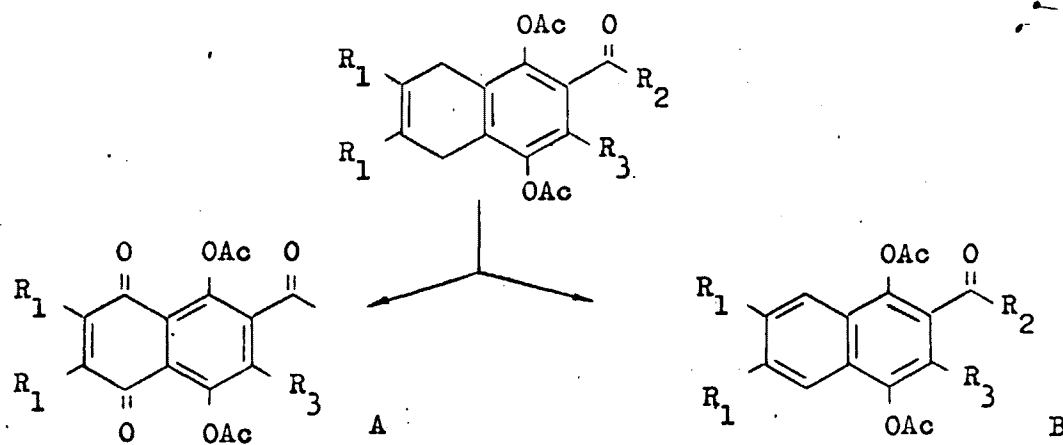
CXXVI

tilos unidos al núcleo quinónico en la estructura CXXV (7,91 τ) y no con la señal del metilo aromático, en dicho sistema, a 7,77 τ . Por otra parte, la posición de la señal de los metilos en la naftazarina CXXIV a 7,80 τ , está en concordancia con los metilos quinónicos de la naftazarina CXXVI a 7,80 τ ($-\text{CH}_3$ aromático : 7,77 τ), lo cual demuestra que los tautómeros mas contribuyentes en nuestro caso son los isómeros CXXIIIa y CXXIVa.

A continuación, en la Tabla VIII, se resumen nuestros resultados acerca de la síntesis de acetil y metoxicarbonilnaftazarinas.

TABLA VIII

Productos obtenidos en la oxidación crómica de
diacetatos de 2-acetil y 2-metoxycarbonil-5,8-dihidro-
1,4-naftohidroquinonas sustituidas



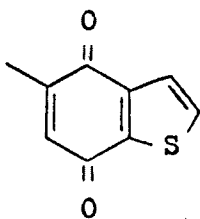
R ₁	R ₂	R ₃	Producto resultante
-CH ₃	-OCH ₃	-OC ₂ H ₅	m.p. ^a
-CH ₃	-CH ₃	-OAc	B
-H	-CH ₃	-Cl	B
-H	-OCH ₃	-Cl	B
-CH ₃	-CH ₃	-Cl	A
-CH ₃ (-H)	-CH ₃	-Cl	A
-Cl	-CH ₃	-Cl	A
-CH ₃	-OCH ₃	-Cl	A

^a Mezcla de productos no caracterizados

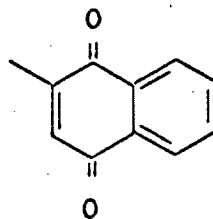
C. Síntesis de tiofenquinonas

Antecedentes

La investigación en el campo de las quinonas heterocíclicas, ha adquirido un importante incremento en estos últimos años, debido a que un buen número de productos de éste tipo poseen interesantes aplicaciones como colorantes (59)(60)(61)(62), catalizadores (63)(64) y medicamentos (65)(66)(67). Concretamente, en relación con las quinonas con un núcleo de tiofeno condensado, cabe destacar por ejemplo la 5-metilbenzo(b)tiofen-4,7-quinona (CXXVII), producto isómero con la 2-metil-1,4-naftoquinona (CXXVIII), que presenta propiedades de Vitamina K (68) y de anticancerígeno potencial (69).



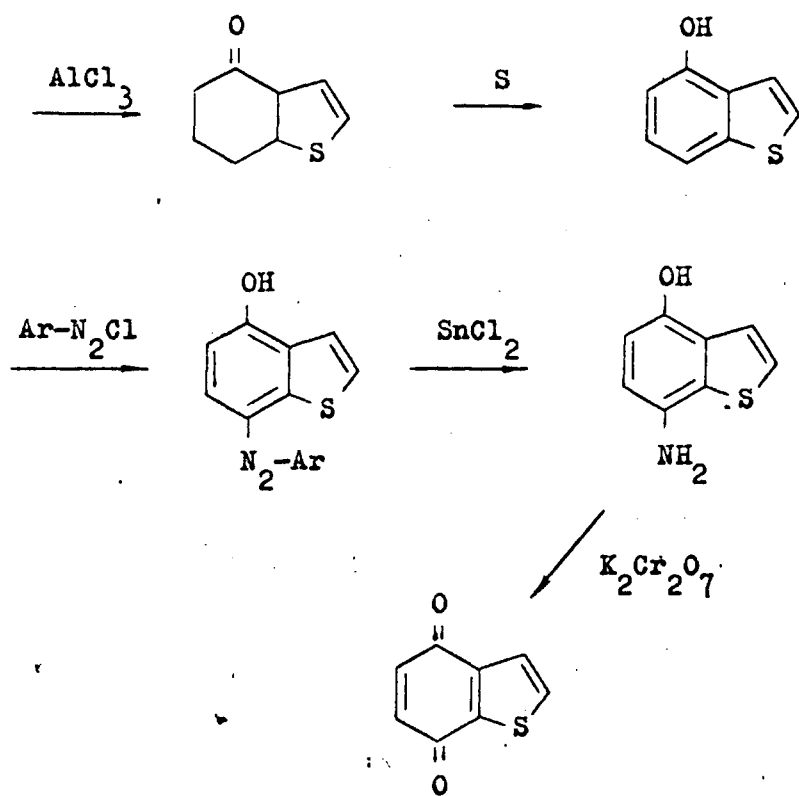
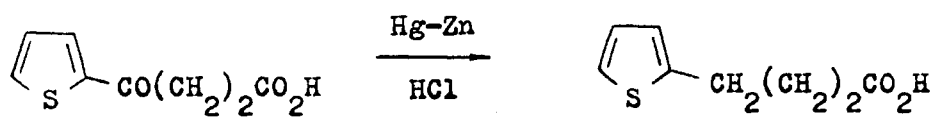
CXXVII



CXXVIII

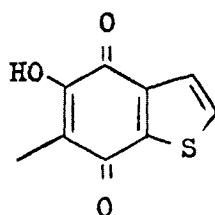
En cuanto a los métodos de obtención de quinonas heterocíclicas, estos han sido objeto de recientes revisiones (70)(71) y en general los utilizados en la síntesis de tiofenquinonas, son similares a los empleados en quinonas carbocíclicas.

Para la preparación de benzo(b)tiofenquinonas, se han aplicado reacciones de acilación intramolecular. Así, por ejemplo, la propia benzo(b)tiofen-4,7-quinona (CXXX) descrita por Fieser y Kenelly (72), se logra con bajo rendimiento a partir del tiofeno sustituido CXXIX . La porción quinónica se crea sobre el sistema heterocíclico, por acilación intramolecular, seguido de aminación y oxidación posterior según el esquema:



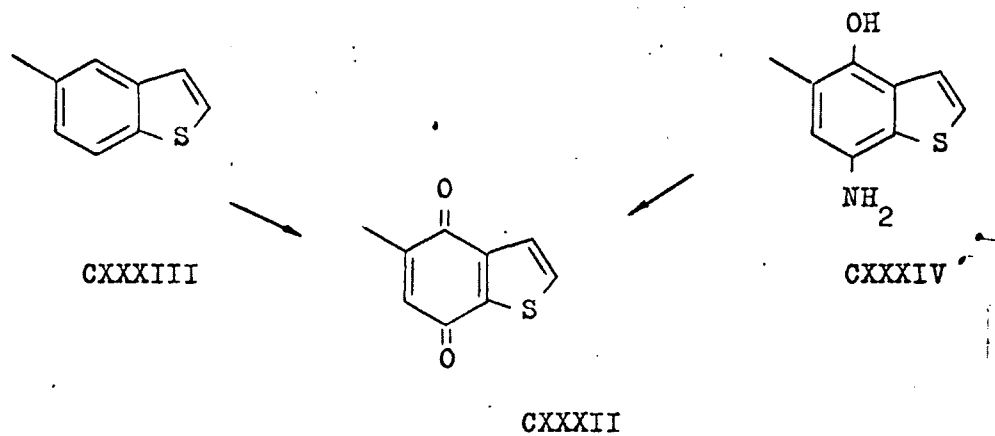
CXXX

A través de un esquema similar, se describe la obtención de la 5-hidroxi-6-metilbenzo(b)tiofen-4,7-quinona (CXXXI)(73)

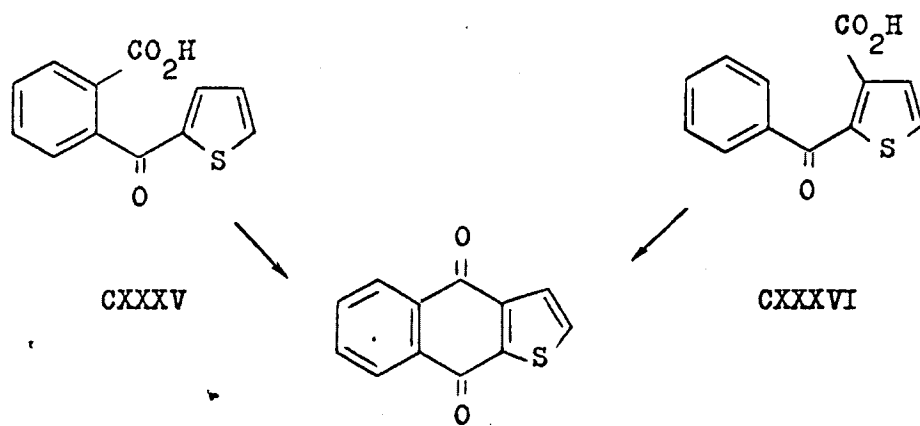


CXXXI

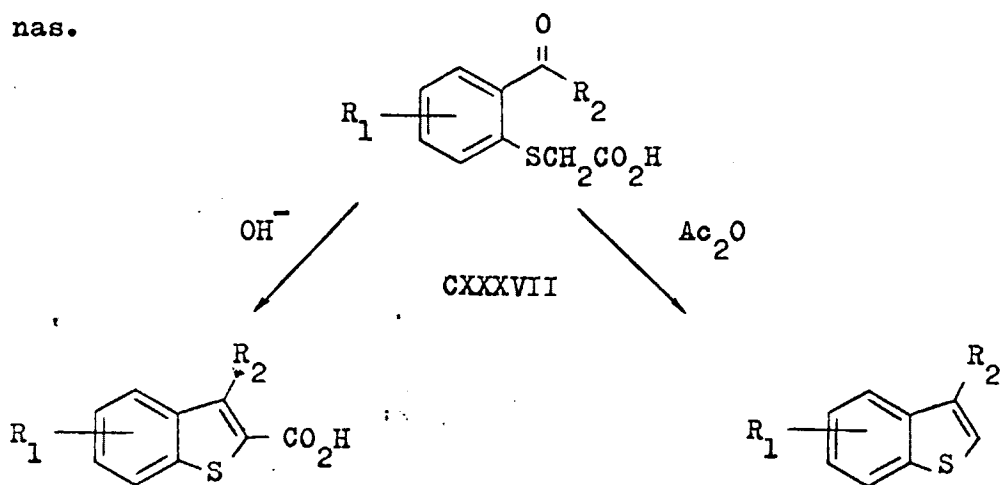
La formación de un sistema quinónico, mediante oxidación del hidrocarburo aromático adecuado, método bastante común en la preparación de quinonas carbocíclicas, se ha utilizado en la síntesis de la quinona heterocíclica CXXXII , partiendo del 5-metilbenzo(b)tiofeno (CXXXIII) (74) . Sin embargo, tanto por éste método, como por oxidación del 4-hidroxi-5-metil-7-aminobenzo(b)tiofeno (CXXXIV) (68), se consiguen bajos rendimientos en la quinona CXXXII.



La mayoría de la nafto(b)tiofen-4,9-quinonas se han logrado por ciclación intramolecular a partir de productos del tipo 2(2'-carboxibenzoil)tiofeno (CXXXV)(75) (76)(77)(78) y 2-benzoil-3-carboxitiofeno (CXXXVI)(79)



Uno de los métodos de formación de sistemas de benzo(b)tiofenos, consiste en la ciclación de ácidos 2-acil-S-feniltioglicólicos sustituidos (CXXXVII) y ha sido ampliamente estudiada (80)(81)(82)(83)(84)(85), empleándose anhídrido acético o hidróxido sódico para conseguir la ciclación. Su aplicación sobre la 2-acetil-3(metoxycarbonilmetiltio) y 2-metoxycarbonil-3(metoxycarbonil-metiltio) hidroquinona (L , R = $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$; LII) obtenidas por nosotros anteriormente (vease Sección I,C), nos planteó la posibilidad de obtener benzo(b)tiofenos con un sistema hidroquinónico adecuado para su posterior transformación en benzo(b)tiofen-4,7-quinonas. Por otra parte la reacción Diels-Alder con estas quinonas, podría en principio, facilitar la obtención de sistemas de nafto(b)tiofen-4,9-quinonas.



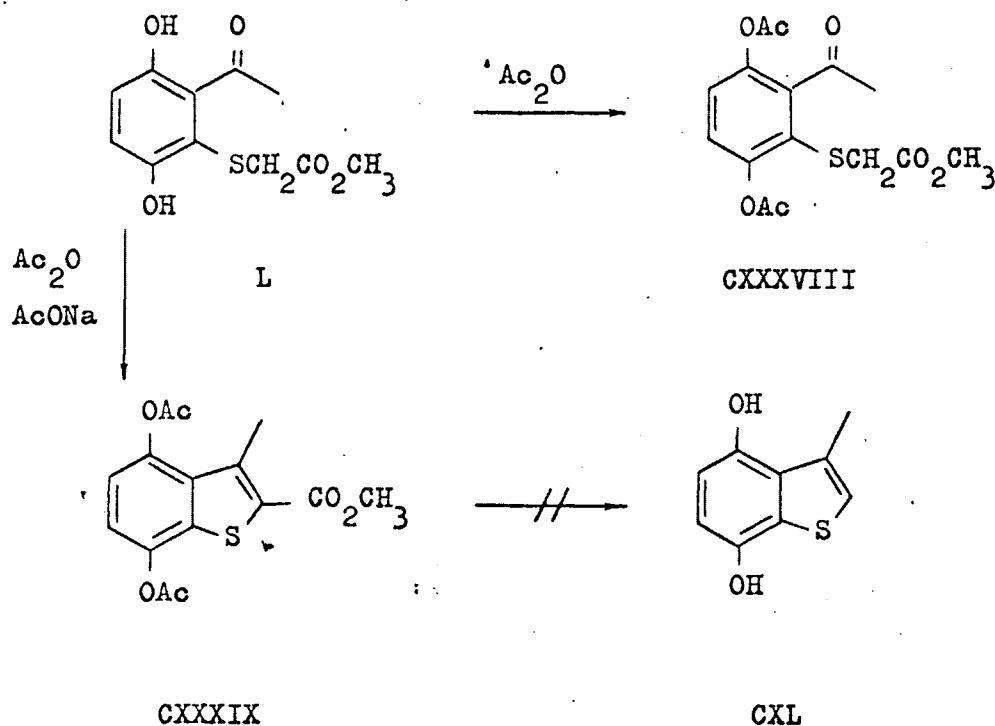
1. Obtención de benzo(b)tiofen-4,7-quinonas

La conversión de 2-acetil-3(metoxycarbonil-metil tio)hidroquinona ($L : R = -CH_2CO_2CH_3$), en derivados de benzo(b)tiofeno, se puede intentar mediante el empleo de anhídrido acético o de solución de hidróxido sódico al 30%, como reactivos de ciclación. La primera alternativa nos pareció mas adecuada, para no provocar demasiadas alteraciones durante el curso de la ciclación. Sin embargo cabe esperar que el empleo de un agente deshidratante, favorezca la lactonización, teniendo como antecedente la fácil transformación de LII en la oxatina LIII (Sección I,C,2).

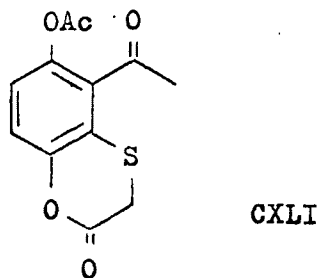
La hidroquinona L ($R = -CH_2CO_2CH_3$), sometida a ensayo de ciclación, por calefacción con anhídrido acético, conduce solamente a su diacetato CXXXVIII, contrariamente a lo esperado. La transformación deseada se consigue sin embargo cuando se emplea acetato sódico, como catalizador básico de la reacción. En efecto, operando con mezcla de anhídrido acético y acetato sódico, se aísla un sólido que presenta en su espectro I.R. absorciones a 1780 y 1765 cm^{-1} de grupo ester fenólico y a 1725 cm^{-1} de $-CO_2CH_3$. El espectro de R.M.N. de dicho compuesto no muestra la presencia de la señal de un grupo acetilo y en cambio aparece la señal

de tres protones a 7,10 τ , asignable a un metilo de tipo a romático, lo que demuestra que su estructura está de acuerdo con el 2-metoxycarbonil-3-metil-4,7-diacetoxibenzo(b)tiofeno (CXXXIX).

Con el objeto de lograr la obtención de la hidroquinona CXL, se intentó eliminar el grupo metoxycarbonilo existente en el benzotiofeno CXXXIX, mediante hidrólisis seguida de descarboxilación, pero al ensayar la primera fase propuesta, no se lograron resultados positivos.



Puesto que la ciclación de ácidos 2-acil-S-feniltioglicólicos, con anhídrido acético, presenta la ventaja de producirse con descarboxilación simultánea (vease esquema en pag. 96) nos pareció razonable suponer que el diacetato de CXL, se obtendría mediante adición de ácido tioglicólico a la acetilquinona, seguido de tratamiento con anhídrido acético. Sin embargo, al estudiar dichas reacciones encontramos que los ensayos de ciclación operando con Ac_2O (ó con Ac_2O y AcONa) conduce invariablemente a la benzo-1,4-oxatina CXLI.

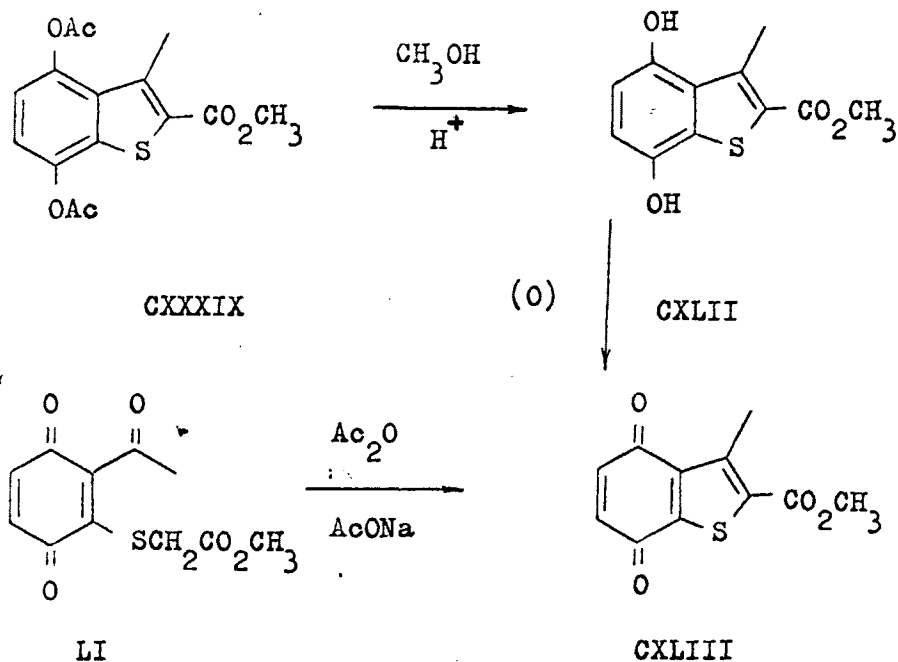


Este resultado demuestra que la lactonización en éste caso, está mas favorecida que la ciclación a un benzotiofeno sustituido.

La imposibilidad de lograr benzotiofenos, sin sustituyente sobre la posición 2 , limita en parte nuestro estudio de obtener tiofenquinonas, relativamente sencillas, pero continuamos con nuestro propósito, esperando intentar la eliminación del grupo metoxycarbonilo en fases posteriores.

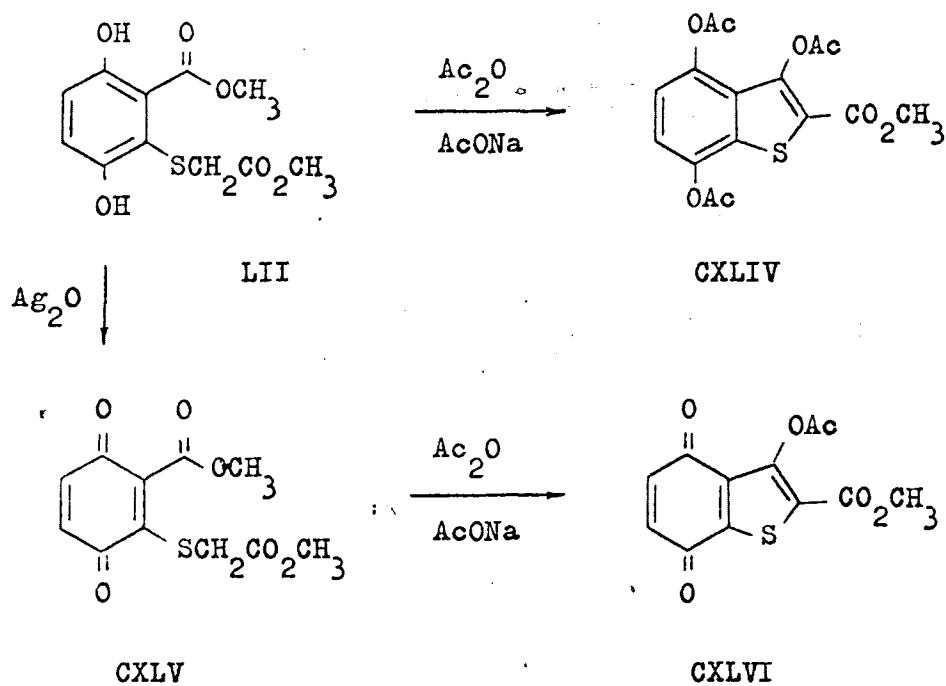
La hidrólisis selectiva de los grupos acetoxilos del benzotiofeno CXXXIX, por transesterificación con metanol en medio ácido, lleva a la hidroquinona CXLII, producto adecuado para obtener, mediante oxidación, la 2-metoxycarbonil-3-metilbenzo(b)tiofen-4,7-quinona (CXLIIII)

Por otra parte, antes de estudiar la oxidación CXLII — CXLIIII, la quinona deseada se logró por un camino mas directo de síntesis. En efecto la 2-acetil-3(metoxycarbonil-metiltio)-1,4-benzoquinona (LI : R = $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$; Sección I,C,1) se cicla con $\text{Ac}_2\text{O} + \text{AcONa}$, en condiciones relativamente suaves, dando la benzotiofenquinona CXLIIII, con elevado rendimiento.



Hemos encontrado además que la ciclación de productos como LII, que poseen un grupo metoxycarbonilo en lugar del grupo acetilo, al correspondiente benzotiofeno CXLIV, se logra también empleando la mezcla de $\text{Ac}_2\text{O} + \text{AcONa}$, en las condiciones descritas para la preparación de CXXXIX. Reacciones semejantes sólo se habían conseguido anteriormente en productos referibles, mediante el empleo de reactivos fuertemente básicos (86)(87).

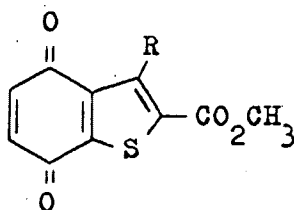
Por otra parte, el tratamiento de la 2-metoxycarbonil-3(metoxycarbonil-metiltio)-1,4-benzoquinona (CXLV), proveniente de LII, con mezcla de $\text{Ac}_2\text{O} + \text{AcONa}$, lleva a la quinona esperada CXLVI.



A continuación, en la Tabla IX, se detallan los datos espectroscópicos de las quinonas heterocíclicas, los cuales han servido para la caracterización de las mismas.

TABLA IX

Datos espectrales de la 2-metoxycarbonil-3-metil y 2-metoxycarbonil-3-acetoxinafto(b)tiofen-4,7-quinona



R	Espectro U.V. ^a λ_{max} nm(log ϵ)	Espectro I.R. ^b $\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Espectro R.M.N. ^c τ (p.p.m.)		
			H quin.	CO ₂ CH ₃	R
-CH ₃	252 (4,26) 353 (3,52)	1725 1660	3,10	6,03	7,14
-OAc	251 (4,35) 343 (3,53)	1754 1709 1635	3,12	6,05	7,53

^a Disolvente etanol. ^b En nujol ^c En deuterocloroformo

2. Obtención de nafto(b)tiofen-4,9-quinonas

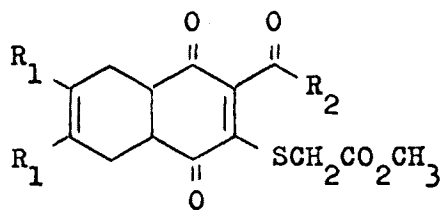
La ciclación de 2-acetil-3(metoxycarbonil-metiltio) y 2-metoxycarbonil-3(metoxycarbonil-metiltio)-1,4-benzoquinona (LI : $R = -CH_2CO_2CH_3$; CXLV) permite suponer que un proceso semejante debe producirse en los correspondientes aductos del tipo CXLVII, formando precursores adecuados para la síntesis de nafto(b)tiofen-4,9-quinonas. Por otra parte el sistema quinónico tricíclico podría conseguirse de los aductos Diels-Alder entre benzo(b)tiofen-4,7-quinonas y dienos.

En efecto, el tratamiento del aducto CXLVII ($R_1 = -H$, $R_2 = -CH_3$; XCV , obtenido en Sección II,A,2), con mezcla de $Ac_2O + AcONa$ produce la ciclación al derivado de nafto(b)tiofeno CXLVIII con acetilación simultánea de su forma difenólica ($R_1 = -H$, $R_2 = -CH_3$)

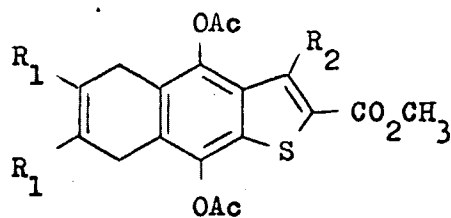
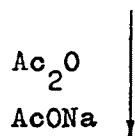
De igual forma, los aductos de dimetilbutadieno con la 2-acetil-3(metoxycarbonil-metiltio) y 2-metoxycarbonil-3(metoxycarbonil-metiltio)-1,4-benzoquinona (CXLVII : $R_1 = R_2 = -CH_3$; $R_1 = -CH_3$, $R_2 = -OCH_3$) conducen a los correspondientes nafto(b)tiofenos CXLVIII ($R_1 = R_2 = -CH_3$; $R_1 = -CH_3$, $R_2 = -OAc$)

Nos parece interesante en ésta fase del presente es

tudio hacer ciertas consideraciones acerca del comportamiento químico de los sistemas del tipo CXLVII.



CXLVII

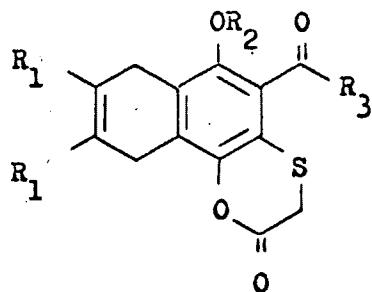


CXLVIII

En ensayos preliminares tendientes a encontrar un método de purificación del aducto CXLVII ($\text{R}_1 = -\text{CH}_3$, $\text{R}_2 = -\text{OCH}_3$), se utilizó la técnica de filtración sobre gel de sílice. El producto aislado en dicho proceso, resultó ser, de

acuerdo con sus características espectroscópicas, la 5-metoxicarbonil-6-hidroxi-8,9-dimetil-2-oxo-2,3,7,10-tetrahidro nafto(1,2-b)-p-oxatina (CXLIX : $R_1 = -CH_3$, $R_2 = -H$, $R_3 = -OCH_3$).

En forma similar, al someter el aducto CXLVII ($R_1 = -H$, $R_2 = -CH_3$) en condiciones que favorezcan la enolización (AcOH y HCl) , se obtiene la correspondiente lactona CXLIX ($R_1 = R_2 = -H$, $R_3 = -CH_3$)



CXLIX

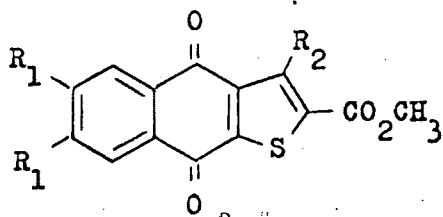
Hemos observado que la lactonización, se produce también, operando en las condiciones de acetilación . En efecto, el tratamiento prolongado del aducto CXLVII ($R_1 = R_2 = -CH_3$) con anhídrido acético lleva a la nafto-oxatina CXLIX

($R_1 = R_3 = -CH_3$, $R_2 = -OAc$)

Estos resultados parecen demostrar que la lactonización se produce durante la fase de enolización, lo que significa que en la transformación de los aductos del tipo CXLVII en los correspondientes nafto(b)tiofenos CXLVIII, se debe producir primero la ciclación, favorecida por el acetato sódico, seguido de enolización y acetilación.

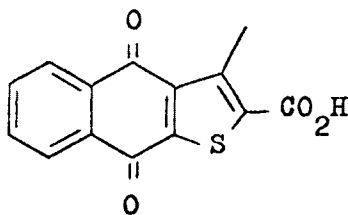
Continuando con nuestro objetivo de obtener nafto(b)tiofenquinonas, ensayamos la hidrólisis oxidativa sobre los sistemas del tipo CXLVIII.

Operando en condiciones suaves, con anhídrido crómico en ácido acético, se produce la transformación de los acetatos CXLVIII ($R_1 = -H$, $R_2 = -CH_3$; $R_1 = R_2 = -CH_3$) en las nafto(b)tiofen-4,9-quinonas CL ($R_1 = -H$, $R_2 = -CH_3$; $R_1 = R_2 = -CH_3$), siendo mas favorable la obtención del sistema quinónico cuando $R_1 = -CH_3$

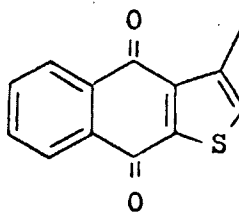


CL

Por otra parte , el tratamiento del producto CXLVIII ($R_1 = -H$, $R_2 = -CH_3$) , en medio básico y en presencia de aire lleva a la 2-carboxi-3-metilnafto(b)tiofen-4,9-quinona (CLI) con elevado rendimiento. Aún cuando no se detecta en R.M.N. la presencia del protón del grupo $-CO_2H$, su estructura se confirma por descarboxilación. En efecto, al ensayar la eliminación del grupo carboxílico, en presencia de quinoleína y cobre, se obtiene la 3-metilnafto(b)tiofenquinona (CLII), cuya estructura se confirma por su espectro de R.M.N. que aparte del metilo (7,39 τ) muestra un sistema A_2B_2 a 1,79 y 2,25 τ y un protón del anillo de tiofeno a 2,63 τ

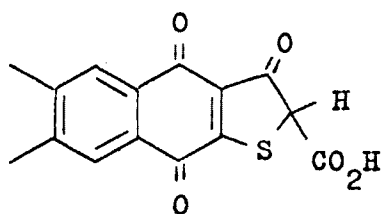


CLI

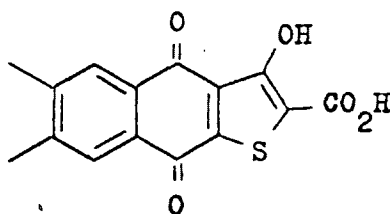


CLII

Finalmente llevamos a cabo la hidrólisis oxidativa del triacetato CXLVIII ($R_1 = -CH_3$, $R_2 = -OAc$) en medio alcalino y en presencia de aire. En estas condiciones se aisla la 2-carboxi-3-oxo-6,7-dimetil-2,3-dihidronafto(b)tiofen-4,9-quinona (CLIIIa). El espectro U.V. de dicha quinona, que muestra máximos de absorción a 264, 298 y 387 nm ($\log \epsilon$: 4,40 ; 4,02 y 3,70) es referible a los espectros electrónicos de los sistemas quinónicos CL, presenta en R.M.N. la señal de un protón a $-0,15 \tau$ asignable al grupo $-CO_2H$, a $1,96 \tau$ de dos protones aromáticos, la de grupos metilo unido al núcleo aromático ($7,55 \tau$) y la de un protón a $5,98 \tau$ que corresponde al hidrógeno unido al átomo de carbono que soporta la función carboxílica. La señal de éste último protón no desaparece cuando se agita la muestra con D_2O .



CLIIIa



CLIIIb

No es demasiado sorprendente que la quinona CLIII se encuentre preferentemente en su forma tautómera a, debido a que Hörmfeldt ha descrito algunos casos de tautomería en sistemas de 3-hidroxitiofenos sustituidos (88). Sin embargo, no existe suficiente información a éste respecto que permita justificar la mayor estabilidad del tautómero a

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión y de ebullición no están corregidos.

Los espectros I.R. se han registrado en espectrofotómetros Perkin-Elmer, modelos 137 y 257. Los espectros de R.M.N. en espectrómetros Perkin-Elmer, modelos R-10 y R-12. Los espectros U.V. en espectrofotómetros Perkin-Elmer, modelos 350 y 450.

Los análisis elementales se efectuaron en el departamento de Análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto de Química Orgánica General (C.S.I.C.)

Los espectros I.R. y de R.M.N., salvo indicación en sentido contrario, se han obtenido en las siguientes condiciones : I.R. en forma de pasta con nujol ; R.M.N. en disolución en CDCl_3 . Las bandas de absorción en I.R. se expresan en $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) y los espectros de R.M.N. en valores τ (p.p.m.), empleando T.M.S. como referencia interna.

I. REACCIONES DE LA 2-ACETIL-1,4-BENZOQUINONA Y QUINONAS
ANALOGAS CON NUCLEOFILOS

A. Reacción con alcoholes

1. Adición de alcoholes a la 2-acetil-1,4-benzoquinona

2-acetil-1,4-benzoquinona (XI)

La acetilquinona empleada en éste trabajo se obtuvo por oxidación de acetilhidroquinona (24) la cual proviene del diacetato de hidroquinona por transposición de Fries (89)

a,1) Síntesis de 2-acetil-3-alcóxihiidroquinonas

2-acetil-3-metoxihidroquinona (XXXIII : R = -CH₃)

7,5 g de acetilquinona en 240 ml de metanol anhidro, se dejan durante 2 días, a temperatura ambiente y en ausencia de luz. Por eliminación del disolvente se obtiene un sólido que al tratarlo con benceno se disuelve parcialmente. La parte insoluble es principalmente acetil

hidroquinona.

El residuo obtenido por evaporación del disolvente, se extrae con éter de petróleo en caliente y por enfriamiento se obtienen 0,9 g. (10%) de la 2-acetil-3-metoxihidroquinona con p.f. 84-87°. Por recristalización de éter de petróleo, se alcanza un p.f. de 88-90° de acuerdo con el descrito (90)

2-acetil-3-etoxihidroquinona (XXXIII : R = $-\text{C}_2\text{H}_5$)

Una disolución de 2,8 g de acetilquinona en 250 ml de etanol anhidro, se abandona durante 24 h, a temperatura ambiente. Por evaporación del disolvente, seguido de extracción con éter de petróleo en caliente, se aísla la alcoxihidroquinona impurificada con acetilhidroquinona. Por sublimación a 80-90°/ 3 mm y recristalizaciones sucesivas de n-hexano se logran 0,25 g (6,8%) del producto puro con p.f. 102-103,5°

Análisis

Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ C: 61,22	H: 6,12
Encontrado C: 61,49	H: 6,14

Espectro I.R. (KBr), 3300 (-OH fenólico), 1630 (-CO

asociado)

Espectro R.M.N., -1,92 (s, 1H, -OH fenólico quelado), 2,84 y 3,35 (dd, 2H, aromáticos en orto), 4,45 (s, 1H, -OH fenólico), 6,00 (c, 2H, -O-CH₂-CH₃), 7,20 (s, 3H, -COCH₃), 8,56 (t, 3H, -CH₂-CH₃)

2-acetil-3-isopropoxihidroquinona (XXXIII : R = -CH(CH₃)₂)

Se tratan 5,0 g de acetilquinona con 250 ml de alcohol isopropílico en las condiciones usuales. Aplicando el método de purificación anterior, se aislan 1,15 g (16%) de la 2-acetil-3-isopropoxihidroquinona pura. El producto recristalizado sucesivamente de n-hexano, funde a 90-92°

Análisis

Calculado para C₁₁H₁₄O₄ C: 62,85 H: 6,66

Encontrado C: 63,13 H: 6,76

Espectro I.R. (KBr), 3290 (-OH fenólico), 1640 (-COCH₃ asociado)

Espectro R.M.N., -1,52 (s, 1H, -OH fenólico), 2,78 y

3,22 (dd, 2H, aromáticos en orto), 4,44 (s, 1H, fenólico), 5,62 (m, 1H, $-O-\underline{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7,18 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$)
8,60 (d, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

2-acetil-3-butoxihiidroquinona (XXXIII : R = $-\text{nC}_4\text{H}_9$)

Se dejan reaccionar 4,8 g de acetilquinona con n-butanol, en disolución del alcohol y en las condiciones acostumbradas. El sólido resultante de la eliminación del alcohol, se trata con benceno, con lo cual se aislan por filtración 1,4 g de acetilhiidroquinona.

La solución bencénica, se evapora y el residuo se sublima y recristaliza sucesivamente de éter de petróleo. Se logran 0,45 g (6,3%) del producto de adición con p.f. 62,5-63,5°

Análisis

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ C: 64,29	H: 7,14
Encontrado C: 64,59	H: 7,44

Espectro I.R. (KBr), 3350 ($-\text{OH}$ fenólico), 1630 ($-\text{CO}$ asociado)

Espectro R.M.N. (CCl_4), -1,66 (s, 1H, $-\text{OH}$ fenólico quel)

3,01 y 3,49 (dd, 2H, arom. en orto), 4,66 (s, 1H, fenólico), 6,16 (t, 2H, $-O-\text{CH}_2-\text{C}$), 7,36 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 8-9 y 9,11 (m, 7H, $-O-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)

2-acetil-3-benciloxihidroquinona (XXXIII : R = $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)

Se tratan 0,48 g de acetilquinona con 5 ml de alcohol bencílico, en disolución de cloroformo. Al cabo de 2-3 días, se elimina el disolvente y el residuo disuelto en solución de hidróxido sódico al 5%, se lava con éter etílico con el objeto de eliminar el exceso de alcohol. Por precipitación con ácido carbónico, se aísla de la fase acuosa un sólido amarillo formado por acetilhidroquinona y 2-acetil-3-benciloxihidroquinona. El producto crudo, se extrae con ciclohexano en caliente y por enfriamiento se separan 0,12 g (14-15%) de la alcóxihidroquinona con p.f. 87,5-89°

Análisis

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$ C: 69,76	H: 5,42
Encontrado C: 69,95	H: 5,65

Espectro I.R. (KBr), 3440 ($-\text{OH}$ fenólico), 1640 ($-\text{CO}$ asoc.)

Espectro R.M.N. , -1,86 (s, 1H, fenólico quelado), 2,60 (s, 5H, arom.), 2,85 y 3,28 (dd, 2H, arom. en orto), 4,90 (s, 1H, -OH), 5,05 (s, 2H, -CH₂-), 7,28 (s, 3H, -COCH₃)

Para la determinación del porcentaje de trans - formación de alcohol bencílico en benzaldehído, se analizó por cromatografía gas-líquido una mezcla de reacción con los reactivos en la relación empleada anteriormente. Se analizó la mezcla de reacción al cabo de 43 minutos , 2,5 y 14 días, encontrándose que en la última determinación se presentaba la máxima concentración de benzaldehído (10%).

La curva de calibrado para el benzaldehído, así como las determinaciones sobre la mezcla de reacción, se efectuaron en las siguientes condiciones: Columna de Reoplex, temperatura de inyección de 202° , temperatura de la columna 130° y presión de gas portador, N₂ : 1 Kg /m²

2-acetil-3-ciclohexoxihidroquinona (XXXIII : R = $-\text{C}_6\text{H}_{11}$)

Se mezclan 0,5 g de acetilquinona con 10 ml de ciclohexanol en cloroformo. Al cabo de 1-2 días se elimina el disolvente y el residuo se pone en suspensión en ciclohexano con lo cual se separan 0,1 g de acetilhidroquinona. El extracto evaporado, se disuelve en éter y se trata con solución de álcali diluido. Por acidificación de la fase acuosa, con ácido carbónico, precipitan 0,21 g (25%) de la acetil-ciclohexoxihidroquinona.

Una muestra de producto, purificada por cromatografía en capa fina preparativa, funde a 75-76,5°

Análisis

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$ C: 67,18	H: 7,25
Encontrado C: 67,47	H: 7,45

Espectro I.R. (KBr), 3330 (-OH fenólico), 1630 (-CO asociado)

Espectro R.M.N., -1,30 (s, 1H, -OH fenólico quel.), 2,94 y 3,36 (dd, 2H, arom. en orto), 4,73 (s, 1H, -OH fenólico), 6,24 (m, 1H, -OCH), 7,30 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$)

7,90-9,00 (m, 10 H, $-\text{CH}_2-$)

a,2) Síntesis de 2-acetil-3-alcóxihiidroquinonas, con cata-
lisis ácida.

2-acetil-3-metoxihidroquinona (XXXIII : R = $-\text{CH}_3$)

Una disolución de 7,0 g de acetilquinona en 300 ml de metanol anhidro y 1 ml de ácido sulfúrico concentrado se deja durante 2-3 días. La mezcla de reacción se neutraliza con bicarbonato sódico y se evapora el exceso de disolvente. Sobre el residuo, se efectuaron extracciones con tetracloruro de carbono en frío. Por eveporación de los extractos, seguido de recristalización de éter de petróleo , se logran 1,75 g (20%) de la 2-acetil-3-metoxihidroquinona.

2-acetil-3-etoxihidroquinona (XXXIII : R = $-\text{C}_2\text{H}_5$)

3,25 g de acetilquinona, disueltos en etanol, se dejan reaccionar durante 2-3 días, en presencia de 0,2 ml de ácido sulfúrico concentrado. La evaporación de la mezcla de reacción deja un residuo aceitoso con olor a acetato de etilo y del cual se logran extraer 1,55 g de la acetil-etoxi

hidroquinona impura por extracción con ciclohexano en caliente. Suspensión del producto en tetracloruro de carbono deja insoluble gran parte de la impureza de acetilhidroquinona. Por concentración del extracto, seguido de sucesivas recristalizaciones de n-hexano se obtienen 1,12 g (26%) de producto puro.

b) Síntesis de 2-acetil-3-alcoxi-1,4-benzoquinonas

Ensayo de caracterización de la 2-acetil-3-isopropoxi-1,4-benzoquinona (XXXIV)

Al intentar reproducir la formación de la 2-acetil-3-isopropoxihidroquinona, detallada en la pag. pero operando con exceso menor del alcohol (21 g de acetilquinona y 500 ml de isopropanol), se aislaron de las aguas madres de cristalización del producto de adición 3,5 g de un líquido de color rojo, impurificado con 2-acetil-3-isopropoxihidroquinona.

(a) Reacción Diels-Alder : El producto líquido, se calienta a ebullición con 2,3-dimetil-1,3-butadieno en exceso, en disolución de etanol durante 6 h. El sólido de color naranja, remanente al evaporar la mezcla de reacción, se

recristaliza sucesivamente de etanol. Este producto que funde a 175-178°, se caracteriza como la 2-acetil-3-hidroxi-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (XXXV)

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{16}O_4$ C: 67,73	H: 6,50
Encontrado C: 67,70	H: 6,43

Espectro I.R. (KBr), 3450, 3250 (-OH fenólico), 1640 (-COCH₃)

(b) Acetilación del producto anterior: Una solución de 0,4 g del aducto XXXV, en 20 ml de anhídrido acético, se calienta a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción, se vierte sobre hielo-agua, precipitando así el triacetato impuro XXXVI. Por recristalización de etanol se logran 0,27 g , con p.f. 158-161,5°

Análisis

Calculado para $C_{20}H_{22}O_7$ C: 64,16	H: 5,92
Encontrado C: 64,56	H: 5,98

Espectro I.R. , 1760 (-OCOCH₃), 1700 (-COCH₃)

Espectro R.M.N. , 6,90 (s, 4H, $-\text{CH}_2-$), 7,58 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 7,67 (s, 6H, $-\text{OCOCH}_3$ en C_1 y C_3), 7,74 (s, 3H, $-\text{OCOCH}_3$ en C_4), 8,28 (s, 6H, $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$)

Método General de preparación de 2-acetil-3-alcoxi-1,4-benzoquinonas

Una disolución bencénica conteniendo la 2-acetil-1,4-benzoquinona y el alcohol de que se trate, ambos en relación equimolecular, se abandona durante 2-3 días a temperatura ambiente y en la oscuridad.

La mayor parte de la acetilhidroquinona formada en la reacción, se separa de la solución, dada su gran insolubilidad y es eliminada por filtración. Se evapora el disolvente y el exceso de alcohol, en vacío y a baja temperatura y el residuo se disuelve en tetracloruro de carbono con objeto de insolubilizar impurezas de acetilhidroquinona. El extracto contiene la quinona alcoxilada bastante pura.

Datos analíticos de las 2-acetil-3-alcoxi-1,4-benzoquinonas

2-acetil-3-metoxi-1,4-benzoquinona (XL : R = $-\text{CH}_3$)

p.e. 104-105/ 0,4 mm

Rend. 94-95%

Análisis

Calculado para $C_9H_8O_4$ C: 60,00 H: 4,44

Encontrado C: 60,32 H: 4,58

Espectro I.R. (líq.), 1715 ($-COCH_3$), 1680, 1650
($-CO$ quin.), 1590 ($C=C$)

Espectro R.M.N. , 3,25 (s, 2H, quinónicos), 5,93 (s,
3H, $-OCH_3$), 7,56 (s, 3H, $-COCH_3$)

2-acetil-3-etoxi-1,4-benzoquinona (XL : R = $-C_2H_5$)

p.e. 108-109°/ 0,4 mm

Rend. cuantitativo

Análisis

Calculado para $C_{10}H_{10}O_4$ C: 61,85 H: 5,15

Encontrado C: 61,66 H: 4,88

Espectro I.R. (líq.), 1710 ($-COCH_3$), 1670, 1640 ($-CO$
quin.), 1585 ($C=C$)

Espectro R.M.N. , 3,25 (s, 2H, quinónicos), 5,65 (c,
2H, $-O-CH_2-CH_3$), 7,56 (s, 3H, $-COCH_3$), 8,65 (t, 3H,
 $-CH_2-CH_3$)

123.

2-acetil-3-isopropoxi-1,4-benzoquinona (XL : R = $-\text{iC}_3\text{H}_7$)

p.e. 87-89°/ 0,2 mm

Rend. cuantitativo

Análisis

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$ C: 63,45 H: 5,81

Encontrado C: 63,58 H: 5,97

Espectro I.R. (lfq.), 1712 ($-\text{COCH}_3$), 1675, 1645 ($-\text{CO}$ quin.), 1585 (C=C)

Espectro R.M.N. , 3,31 (s, 2H, quinónicos), 4,87 (m, 1H, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7,56 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 8,67 (d, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

2-acetil-3-aliloxi-1,4-benzoquinona (XL : R = $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$)

Se descompone al intentar destilarla ; Rend. 95%

Espectro I.R. (lfq.) , 1712 ($-\text{COCH}_3$), 1670, 1640 ($-\text{CO}$ quin.), 1585 (C=C)

Espectro R.M.N., 3,31 (s, 2H, quinónicos), 3,70-4,90

(m, 3H, $-\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,15 (d, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-$), 7,56 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$)

2-acetil-3-n-butoxi-1,4-benzoquinona (XL : R = $-\text{nC}_4\text{H}_9$)

p.e. 120-121°/ 0,9 mm

Rend. 93-4%

Análisis

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ C: 64,86 H: 6,30

Encontrado C: 64,93 H: 6,17

Espectro I.R. (lfq.), 1710 ($-\text{COCH}_3$), 1675, 1645 ($-\text{CO}$ quin.), 1580 ($\text{C}=\text{C}$)

Espectro R.M.N. , 3,30 (s, 2H, quinónicos), 5,70 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 8,00-9,00 (m, 4H, $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 7,55 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 9,10 (t, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)

2-acetil-3-ciclohexoxi-1,4-benzoquinona (XL : R = $-\text{cC}_6\text{H}_{11}$)

p.e. 135-136°/ 1 mm

Rend. 79%

Análisis

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$ C: 67,73 H: 6,50

Encontrado

..... C: 67,89 H: 6,28

Espectro I.R. (lfq.), 1712 ($-\text{COCH}_3$), 1675, 1645 ($-\text{CO}$ quin.), 1585 ($\text{C}=\text{C}$)

Espectro R.M.N., 3,31 (s, 2H, quinónicos), 5,17 (m, 1H, $-\text{O}-\text{CH}$), 7,58 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 7,72-9,00 (m, 10 H, $-\text{CH}_2-$)

2-acetil-3-benciloxi-1,4-benzoquinona (XL : R = $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)

Se descompone al intentar destilarla. ; Rend. 84-85%

Espectro I.R. (lfq.), 1710 ($-\text{COCH}_3$), 1675, 1650 ($-\text{CO}$ quin.), 1585 ($\text{C}=\text{C}$)

Espectro R.M.N., 3,30 (s, 2H, quinónicos), 2,63 (s, 5H, arom.), 4,60 (s, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2$), 7,68 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$)

2. Reacción de la 2-metoxycarbonil-1,4-benzoquinona con etanol

2-metoxycarbonil-1,4-benzoquinona (XIX)

Se agitan en disolución bencénica 5,0 g de gentisato de metilo con 15 g de óxido de plata, en presencia de sulfato sódico anhidro, durante 1/2 h. Por filtración de la mezcla de reacción sobre sulfato sódico, seguido de evaporación se obtienen 4,5 g (91-92%) de la metoxycarbonilquinona, como sólido de color amarillo-naranja.

La quinona obtenida en estas condiciones funde entre 51-53° (descrito 53-54°)(25) y no necesita mayor purificación para su uso posterior

2-metoxycarbonil-3-etoxi-1,4-benzoquinona (XLII)

Se dejan reaccionar 7,17 g de la 2-metoxycarbonil-1,4-benzoquinona con etanol (250 ml) y 100 ml de acetona, para favorecer la solubilidad de la quinona. Al cabo de 3 h se observa que la reacción ha concluido (c.c.f.) . Se elimina el disolvente y el aceite residual se extrae con tres porciones de 300 ml de ciclohexano, en caliente.

Por enfriamiento de los extractos, se separa un aceite de color rojizo, que contiene la quinona alcóxilada y gentisato de metilo en proporciones comparables. La fracción soluble, en frío está mas enriquecida en la 2-metoxycarbonil-3-etoxi-1,4-benzoquinona.

Se aislan por evaporación 3,6 g de la quinona, impura. El producto se destila a 117°/ 0,6 mm , pero siempre arrastra impureza. Los ensayos de purificación de la quinona tanto por cromatografía en columna como por capa fina preparativa, empleando en ambos casos gel de sílice, no son satisfactorios.

Espectro I.R. (lq.), 1745 ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 1685, 1655 ($-\text{CO}$ quinónico), 1600 ($\text{C}=\text{C}$), 1200 ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}_{25}\text{H}_5$)

Espectro R.M.N., 3,27 (s, 2H, quinónicos), 5,62 (o, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 6,10 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 8,60 (t, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)

3. Reacción de la 2-ciano-1,4-benzoquinona con metanol

2-ciano-3-metoxihidroquinona (XLIV)

Se dejan reaccionar 0,2 g de la 2-ciano-1,4-benzoquinona recién obtenida (26) con metanol, en disolución del mismo. Al cabo de 5 minutos, se evapora la mezcla de reacción y el residuo se lava con cloroformo, obteniéndose 0,13 g (52-53%) del producto de adición, que recristaliza

do de clorobenceno, funde a 189-191°. No se logra obtener una muestra analítica de éste producto.

Espectro I.R., 3300 (-OH fenólico), 2240 (-CN)

Espectro R.M.N. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), 0,46 (señal ensanchada, 2H, -OH fenólico), 2,98 y 3,38 (dd, 2H, arom.), 6,12 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$)

B. Reacción de la 2-acetil-1,4-benzoquinona
con fenoles

2-acetil-3-fenoxihidroquinona (XLV)

Se dejan reaccionar 1,5 g de acetilquinona con 2,0 g de fenol y 2 ml de piridina anhidra en 40 ml de benceno durante 2 días. Se elimina el disolvente y el exceso de fenol por arrastre en corriente de vapor. El residuo no destilable se extrae con éter. Por evaporación de la fase orgánica se obtiene un aceite que al disolverlo en tetracloruro de carbono, deja insoluble acetilhidroquinona.

La 2-acetil-3-fenoxihidroquinona, contenida en el extracto se obtuvo en forma de aceite de color marrón y pe-

só 1,0 g (40%) . Por cromatografía en capa fina preparativa se logra obtener el producto, en forma de sólido de color amarillo con p.f. 68-70°, pero no se consigue con pureza analítica. No cristaliza de los disolventes usuales.

Espectro I.R. , 3450 (-OH fenólico), 1650 (-COCH₃)
1600 (arom.)

Espectro R.M.N. , -2,38 (s, 1H, -OH quel.), 2,60-3,30
(m, 7H, arom.), 4,90 (s, 1H, -OH fenólico), 7,45 (s, 3H,
-COCH₃)

2-acetil-3(p-metoxifenoxi)hidroquinona (XLVI)

1 g de acetilquinona con 1,7 g de monometiléter de hidroquinona en 100 ml de benceno, se dejan reaccionar durante 3 h en presencia de piridina (2 ml) y a temperatura ambiente.

Evaporado el disolvente, el residuo se pone en suspensión en agua, para solubilizar en caliente la piridina y el exceso del fenol empleado. El insoluble, previamente secado, se trata con tetracloruro de carbono para eliminar la acetilhidroquinona.

Se obtienen 0,8 g (43%) de producto de adición como aceite de color marrón. Por capa fina preparativa, se aisla como sólido de punto de fusión 74-77° y, al igual que el producto anterior, no se logra obtener con pureza analítica. El producto es muy soluble en disolventes de baja polaridad

Espectro I.R. , 3450 (-OH fenólico), 1640 (-COCH₃), 1610, 1590 (arom.)

Espectro R.M.N., -2,25 (s, 1H, -OH fenólico quel.), 2,75 y 3,15 (dd, 2H, arom. en orto), 3,18 (s, 4H, arom.), 5,05 (s, 1H, -OH fenólico), 6,25 (s, 3H, -OCH₃), 7,44 (s, 3H, -COCH₃)

C. Reacción con mercaptanos

1. Adición a la 2-acetil-1,4-benzoquinona

2-acetil-etiltiohidroquinona (L : R = -C₂H₅)

Sobre una disolución de acetilquinona (0,01 mol) en benceno, se adiciona etilmercaptano (0,01 mol).

Se elimina el disolvente y el residuo disuelto en éter etílico se agita con 1 ml de ácido acético y una pequeña cantidad de Zn en polvo hasta que la solución inicial de color amarillo-anaranjado se torne amarilla suave.

La disolución eterea, previa filtración, se trata con solución de hidróxido sódico diluida y por adición de ácido carbónico a la fase acuosa, se separan 1,7 g de 2-acetil-3-etiltiohidroquinona pura (80-81%). Recristaliza de n-hexano p.f. 55-57°. Este producto del cual se obtuvieron muestras puras, tanto por recristalización, como por cromatografía en capa preparativa, no da el análisis cuantitativo aceptable.

Espectro I.R., 3600-2800 (-OH fenólico), 1680 (-COCH₃), 1600 (arom.)

Espectro R.M.N., -0,57 (s, 1H, -OH fenólico), 2,80 y 3,03 (dd, 2H, arom. en orto), 3,06 (s, 1H, -OH fenólico, desaparece en presencia de D₂O), 7,12 (s, 3H, -COCH₃), 7,30 (c, 2H, -S-CH₂-CH₃), 8,82 (t, 3H, -CH₂-CH₃)

2-acetil-3-n-butiltiohidroquinona (L : R = -nC₄H₉)

Se dejaron reaccionar 1,5 g de acetilquinona con 1,1 ml de n-butilmercaptano en disolución bencénica. Empleando el método de purificación anterior se aislaron 1,6 g de la hidroquinona alquiltio-sustituida (67%), que recristaliza de ciclohexano y funde entre 95-96°

Análisis

Calculado para $C_{12}H_{16}O_3S$ C: 60,00 H: 6,66 S: 13,33

Encontrado C: 60,30 H: 6,71 S: 13,51

Espectro I.R. , 3340 (-OH fenólico), 1705 ($-COCH_3$)

Espectro R.M.N., -0,62 (s, 1H, -OH fenólico), 2,85 y 3,06 (dd, 2H, arom. en orto), 3,11 (s, 1H, -OH fenólico), 7,12 (s, 3H, $-COCH_3$), 7,36 (t, 2H, $-S-CH_2-C$), 8,00-9,50 (m, 7H, $-nC_3H_7$)

2-acetil-3-benciltiohidroquinona (L : R = $-CH_2-C_6H_5$)

1 g de acetilquinona se trata con 0,8 ml de bencilmercaptano, en disolución bencénica. El residuo proveniente de la evaporación del disolvente, se deja solidificar durante la noche en presencia de éter de petróleo. El

sólido así obtenido, se lava con éter de petróleo. Del producto en cuestión se obtuvieron 1,35 g (74%) ; p.f. 114-115° (de ciclohexano).

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{14}O_3S$ C: 65,67 H: 5,14 S: 11,69

Encontrado C: 65,75 H: 5,18 S: 11,91

Espectro I.R. , 3420, 3340 (-OH fenólico), 1680 (-COCH₃ asoc.), 1590 (arom.)

Espectro R.M.N. , -0,70 (s, 1H, -OH fenólico), 2,85 (m, 5H, arom.), 2,86 y 3,00 (dd, 2H, arom. en orto), 3,17 (s, 1H, -OH fenólico), 6,18 (s, 2H, -S-CH₂-), 7,29 (s, 3H, -COCH₃)

2-acetil-3(metoxycarbonil-metiltio)hidroquinona (L :
R = -CH₂CO₂CH₃)

Sobre una disolución de 5,3 g de acetilquinona en benceno anhidro, se adicionan 3,2 ml de tioglicolato de metilo. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se pone en suspensión en n-hexano. Por enfriamiento durante

la noche, precipitan 9,05 g (98%) de producto de adición.

El ester se recrystaliza de benceno-n-hexano y funde a 98-99°

Análisis

Calculado para $C_{11}H_{10}O_5S$ C: 51,56 H: 4,72 S: 12,48

Encontrado C: 51,32 H: 4,66 S: 12,42

Espectro I.R. , 3330 (-OH fenólico), 1735 ($-CO_2CH_3$), 1710, 1695 ($-COCH_3$)

Espectro R.M.N. , 0,10 (s, 1H, -OH fenólico), 2,88 y 3,01 (dd, 2H, arom. en orto), 2,63 (s, 1H, -OH fenólico), 6,30 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 6,53 (s, 2H, $-S-CH_2-$), 7,18 (s, 3H, $-COCH_3$)

2-acetil-3(metoxycarbonil-metiltio)-1,4-benzoquinona

(LI : R = $-CH_2CO_2CH_3$)

Método A:

Se agitan 2,0 g de la hidroquinona L (R = $-CH_2CO_2CH_3$) con 2,4 g de óxido de plata en disolución bencé - nica y en presencia de sulfato sódico por 1/2 h. Filtra -

ción de la mezcla de reacción sobre sulfato sódico anhidro, seguido de evaporación del disolvente deja 1,7 g de la quinona (85-86%). El producto cristaliza de benceno-ciclohexano y funde: 76-77°

Análisis

Calculado para $C_{11}H_{10}O_5S$ C: 51,96 H: 3,93 S: 12,59

Encontrado C: 51,98 H: 3,98 S: 12,27

Espectro I.R. , 1750 ($-CO_2CH_3$), 1715 ($-COCH_3$), 1670, 1645 ($-CO$ quinónico)

Espectro R.M.N. , 3,12 y 3,14 (dd, 2H, quinónicos), 6,04 (s, 2H, $-S-CH_2-$), 6,25 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 7,51 (s, 3H, $-COCH_3$)

Método B:

Sobre una disolución bencénica que contiene 1 g de acetilquinona, se adicionan 0,3 ml de tioglicolato de metilo. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se pone en suspensión en tetracloruro de carbono. La fracción soluble, por evaporación deja 0,83 g (98%) de 2-acetil-3-(metoxicarbonil-metiltio)-1,4-benzoquinona.

El producto insoluble en tetracloruro de carbono (0,5 g) es esencialmente acetilhidroquinona.

2. Adición de tioglicolato de metilo a la 2-metoxycarbonil y 2-ciano-1,4-benzoquinona.

2-metoxycarbonil-3(metoxycarbonil-metiltio)hidroquinona

LII

Se tratan 3,0 g de la metoxycarbonil-benzoquinona con 1,7 ml de tioglicolato de metilo en benceno. Operando igual que en la síntesis de L ($R = -CH_2CO_2CH_3$), se obtuvieron 4,5 g (91-92%) de producto de adición el que recristalizado de benceno-ciclohexano funde a 76-78°.

Análisis

Calculado para $C_{11}H_{12}O_6S$ C: 48,52 H: 4,41 S: 11,76

Encontrado C: 48,76 H: 4,45 S: 11,32

Espectro I.R. , 3340 (-OH fenólico), 1730 ($-CO_2CH_3$), 1685, 1665 ($-CO_2CH_3$ asoc.)

Espectro R.M.N. , 0,22 (s, 1H, -OH fenólico), 2,26 (

s, 1H, -OH fenólico), 2,85 y 3,00 (dd, 2H, arom. en orto), 6,00 (s, 3H, arom-CO₂CH₃), 6,43 (s, 3H, -S-CH₂-CO₂CH₃)

En las aguas madres de cristalización de la 2-metoxycarbonil-3(metoxycarbonil-metiltio)hidroquinona, se observa por c.c.f. al cabo de 20 días la transformación total del producto inicial en un sólido incoloro que se separa de la disolución. Este nuevo producto, que funde a 145° (de acetato de etilo) se caracteriza como la 2-oxo-5-metoxycarbonil-6-hidroxi-2,3-dihidrobenczo-p-oxatina (LIII)

Análisis

Calculado para C ₁₀ H ₈ O ₅ S	C: 50,00	H: 3,35	S: 13,32
Encontrado	C: 50,04	H: 3,08	S: 13,32

Espectro I.R. , 1765 (-CO lactona), 1670 (-CO₂CH₃ asoc.)
1590 (arom.)

Espectro R.M.N., -0,80 (s, 1H, -OH fenólico quel.),
2,76 y 3,07 (dd, 2H, arom. en orto), 5,94 (s, 3H, -CO₂CH₃), 6,65 (s, 2H, -S-CH₂-CO-)

2-ciano-3(metoxycarbonil-metiltio)hidroquinona (LIV)

Se dejan reaccionar a temperatura ambiente 0,36 g de la 2-ciano-1,4-benzoquinona con 0,26 ml de tioglicolato de metilo, en el disolvente habitual. Al cabo de cierto tiempo, el producto de adición separa de la disolución bajo forma de finas agujas incoloras.

El sólido obtenido en la evaporación de la disolución, se recrystaliza de benceno, obteniendose 0,43 g (66-67%) de la cianohidroquinona sustituida.

Análisis

Calculado para $C_{10}H_9O_4NS$, C: 50,21 H: 3,79 N: 5,85 S: 13,36

Encontrado ,C: 50,50 H: 4,07 N: 6,06 S: 13,58

Espectro I.R., 3480, 3270 (-OH fenólico), 2250 (-CN), 1715 ($-CO_2CH_3$)

Espectro R.M.N. ($(CD_3)_2SO$), -0,16 (s, 2H, fenólicos), 2,98 y 3,11 (dd, 2H, arom. en orto), 6,27 (s, 2H, S- CH_2) 6,42 (s, 3H, $-CO_2CH_3$)

D. Reacción con cloruro de hidrógeno2-acetil-3-clorohidroquinona (LV)

Método A:

Se disuelven 0,7 g de acetilquinona en 15 ml de acetona anhidra y se añaden lentamente 0,7 g de tricloruro de aluminio, enfriando la mezcla de reacción. Se elimina el disolvente al cabo de 15 minutos y sobre el sólido resultante se adiciona agua, con precaución. Por extracción con éter se aislan 0,76 g (86-7%) de 2-acetil-3-clorohidroquinona, ligeramente impurificada con acetilhidroquinona.

El producto de reacción recristalizado de ciclohexanose obtiene en forma de agujas de color amarillo con p.f. 94-6°

Análisis

Calculado para $C_8H_7O_3Cl$	C: 51,50	H: 3,75	Cl: 18,98
Encontrado	C: 51,42	H: 3,70	Cl: 19,40

Espectro I.R., 3430 (-OH fenólico), 1640 (-COCH₃ asociado)

Espectro R.M.N., -1,87 (s, 1H, -OH fenólico), 2,85 y

3,11 (dd, 2H, arom. en orto), 4,45 (s, 1H, -OH fenóli -
co), 7,18 (s, 3H, -COCH₃)

Método B:

Sobre una disolución de 3,0 g de acetilquinona en 100 ml de benceno, se hace pasar una rápida corriente de cloruro de hidrógeno seco, hasta saturación de la solución. La reacción se completa al cabo de algunos minutos. La mezcla de reacción, se calienta suavemente para eliminar el hidrácido en exceso y luego se evapora el disolvente. El sólido obtenido, analizado por c.o.f. está formado principalmente por la 2-acetil-3-clorohidroquinona y presenta dos impu-rezas identificadas como: acetilhidroquinona y 2-acetil-3-cloro-1,4-benzoquinona (c.o.f. con muestras auténticas)

Por éste procedimiento se obtienen 3,33 g de acetil-clorohidroquinona (89%).

2-acetil-3-cloro-1,4-benzoquinona (LVI)

Se agitan durante 1/2 h 3,33 g de 2-acetil-3-clorohidroquinona y 6,0 g de óxido de plata en disolución bencénica con el deshidratante usual. Por filtración, seguido de eliminación del disolvente, se obtienen 3,05 g (90%) de la quinona muy pura. Por recristalización de ciclohexano se

consiguen agujas de color amarillo con p.f. 110-112°

Análisis

Calculado para $C_8H_5O_3Cl$ C: 52,06 H: 2,71 Cl: 19,19

Encontrado C: 52,24 H: 2,76 Cl: 19,18

Espectro I.R., 1715 ($-COCH_3$), 1680, 1650 ($-CO$ quinó -
nico), 1590 ($C=C$)

Espectro R.M.N., 3,06 y 3,10 (dd, 2H, quinónicos),
7,53 (s, 3H, $-COCH_3$)

2-metoxycarbonil-3-clorohidroquinona (LVII)

mediante saturación con cloruro de hidrógeno de una solución bencénica de metoxycarbonilquinona (3,88 g), seguido de evaporación, se obtiene la metoxycarbonil-clorohidroquinona en 97-98% de rendimiento (4,60 g). El producto recristaliza de benceno en forma de agujas incoloras de p.f. 131-133°

Análisis

Calculado para $C_8H_7O_4Cl$ C: 47,43 H: 3,45 Cl: 17,49

Encontrado C: 47,38 H: 3,38 Cl: 17,53

Espectro I.R., 3450 (-OH fenólico), 1670 ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$),
1610, 1594 (arom.)

Espectro R.M.N., -0,63 (s, 1H, -OH fenólico), 2,83 y
3,07 (dd, 2H, arom. en orto), 4,40 (s, 1H, -OH fenóli-
co), 5,98 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$)

2-metoxycarbonil-3-cloro-1,4-benzoquinona (LVIII)

Se oxidan 0,5 g de la hidroquinona LVII, con óxi-
do de plata por el método habitual, lográndose 0,48 g de
la quinona. La metoxycarbonil-clorobenzoquinona se recris-
taliza de éter de petróleo-ciclohexano y funde a 62-63°

Análisis

Calculado para $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_2\text{Cl}$	C: 47,90	H: 2,49	Cl: 17,66
Encontrado	C: 48,06	H: 2,52	Cl: 17,69

Espectro I.R., 1750 ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 1680, 1660 (-CO quin.)

Espectro R.M.N., 3,01 y 3,05 (dd, 2H, quinónicos), 6,02
(s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$)

E. Reacción con otros nucleófilos1. Reacción de la 2-acetil-1,4-benzoquinona con acetona, en medio ácido.

Se dejan reaccionar 1,5 g de la quinona en 75 ml de acetona anhidra y 0,8 ml de ácido sulfúrico concentrado, durante 14 días a temperatura ambiente y en la oscuridad. Sobre el residuo proveniente de la evaporación de la solución, se efectuaron extracciones con tetracloruro de carbono en caliente. Por filtración de los extractos previamente enfriados, se elimina gran cantidad de acetilhidroquinona.

El extracto final, se purifica por capa fina preparativa obteniéndose 0,07 g de 2-metil-4-acetil-5-hidroxibenzofurano ; p.f. 105-107° (de éter de petróleo)

Análisis

Calculado para $C_{11}H_{10}O_3$ C: 69,46	H: 5,30
Encontrado C: 69,30	H: 5,56

Espectro U.V., $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (nm)(log ϵ), 303 (4,11), 360 (3,81)

Espectro I.R., 1620 ($-\text{COCH}_3$), 1600, 1580 (arom.),
1280, 1175 (C-O-C)

Espectro R.M.N., -3,00 (s, 1H, -OH quel.), 2,45 y 3,17
(dd, 2H, arom. en orto), 3,42 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{O}-$),
7,30 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 7,50 (s, 3H, $-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$)

2. Reacción con aminas

Reacción de la 2-acetil-1,4-benzoquinona con anilina

(a) Sobre una disolución de 5,0 g de acetilquinona disueltos en benceno, se adiciona rápidamente 2,8 ml de anilina. Se evapora el disolvente y por recristalización del residuo de etanol, se aislan por filtración 1,90 g (51-52%) de 2-acetil-3,6-dianilino-1,4-benzoquinona con p.f. 181,5-183 (descrito: 189-190°, de éter de petróleo)
(22)

Espectro I.R., 3310 ($-\text{NH}-$), 1650 ($-\text{CO}$ quin.), 1630
($-\text{COCH}_3$ asoc.), 1615 (arom.)

Espectro R.M.N., -3,47 (señal ensanchada, 1H, $-\text{NH}$ quel.),

1,76 (señal ensanchada, 1H, -NH), 2,40-3,00 (m, 10 H, arom.), 3,94 (s, 1H, quinónico), 7,36 (s, 3H, -COCH₃)

(b) Las aguas madres de cristalización de la 2-acetil-3,6-dianilino-1,4-benzoquinona, se concentran y el sólido remanente se pone en benceno para separar la acetilhidroquinona por su gran insolubilidad. El extracto bencénico, concentrado, deja un sólido de color amarillo-naranja formado fundamentalmente por la 2-acetil-3-anilinohidroquinona. Por recristalización de benceno-n-hexano se obtienen 3,18 g (39-40%) de producto de adición con p.f. 113°

Análisis

Caloulado para C ₁₄ H ₁₃ O ₃ N	C: 69,12	H: 5,38	N: 5,75
Encontrado	C: 69,40	H: 5,52	N: 6,03

Espectro I.R., 3390 (-NH), 3300 (-OH fenólico), 1630 (-COCH₃ asoc.)

Espectro R.M.N., -1,69 (señal ensanchada, 1H, -NH quel.), 2,50-3,40 (m, 7H, arom.), 4,66 (señal ensanchada, 2H, -OH fenólico), 7,47 (s, 3H, -COCH₃)

2-acetil-3-anilino-1,4-benzoquinona (LXIII)

0,3 g de la 2-acetil-3-anilino-1,4-benzoquinona, se oxidan con 0,4 g de óxido de plata, en las condiciones usuales. Se logran 0,27 g de la quinona (91%), que cristaliza de benceno-n-hexano en agujas finas de color rojo p.f. 128-128,5°

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{11}O_2N$ C: 69,70 H: 4,59 N: 5,80

Encontrado C: 69,35 H: 4,56 N: 5,90

Espectro I.R., 1695 ($-COCH_3$ asoc.), 1660 ($-CO$ quin.), 1590 (arom.)

Espectro R.M.N., -3,27 (s, 1H, $-NH$ quel.), 3,29 y 3,32 (dd, 2H, quinónicos), 2,80-3,10 (m, 5H, arom.), 7,36 (s, 3H, $-COCH_3$)

Reacción de 2-acetil-1,4-benzoquinona con n-propilamina

1,5 g de acetilquinona en benceno, se tratan con una disolución de 0,9 ml de n-propilamina en el mismo disolvente. Por c.o.f. se observa la rápida formación de un

producto de color amarillo-naranja y otros que no se desplazan. Por eliminación de los productos volátiles y extracción del residuo con tetracloruro de carbono, se aislan 0,23 g del producto principal, caracterizado como la 2-acetil-3,6-di-n-propilamino-1,4-benzoquinona. Una muestra analítica, obtenida por capa fina preparativa sobre gel de sílice (fase móvil : C_6H_6 : $CHCl_3$ = 1 : 2) y recristalizada de éter de petróleo funde a 90-92°

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{20}O_3N_2$ C: 63,61 H: 7,63 N: 10,60

Encontrado C: 63,66 H: 7,70 N: 10,42

Espectro I.R., 3320 (-NH-), 1660 (-CO quinónico), 1630 (-COCH₃ asoc.)

Espectro R.M.N. , -3,44 (s, 1H, -NH quel.), 4,48 (s, 1H, quinónico), 6,00 (c, 2H, N-CH₂-CH₂-), 6,85 (c, 2H, N-CH₂-CH₂-), 7,38 (s, 3H, -COCH₃), 7,80-9,20 (m, 10 H, -CH₂-CH₂-CH₃)

3. Reacción de la 2-acetil-1,4-benzoquinona con ácido acético

1,5 g de acetilquinona se tratan con ácido acético glacial, en disolución del mismo, durante 24 h a temperatura ambiente. Por c.c.f. se detecta un producto de color rojo intenso, acompañado de acetilhidroquinona. El residuo resultante en la evaporación de la disolución se disuelve en 250 ml de acetato de etilo y por adición de igual volumen de éter de petróleo, precipitan 0,6 g del producto de interés, caracterizado como la 2-acetil-3(2,5'-dihidrox-3'-acetil-4'-acetoxifenil)-1,4-benzoquinona. El compuesto cristaliza de acetato de etilo y descompone sin fundir a los 170°

Análisis

Calculado para $C_{18}H_{14}O_8$	C: 60,34	H: 3,94
Encontrado	C: 60,07	H: 4,05

Espectro I.R., 3330 (-OH fenólico), 1770 ($-OCOCH_3$), 1660 ($-COCH_3$)

Espectro R.M.N., ($(CD_3)_2SO$), -1,03 (s, 1H, -OH fenólico), 1,86 (s, 1H, arom.), 2,33 (s, 1H, -OH fenólico), 3,11 (s, 2H, quinónicos), 7,26 (s, 3H, $-COCH_3$), 7,67 (s, 3H, $-OCOCH_3$), 7,92 (s, 3H, $-COCH_3$)

II. APLICACIONES DE LAS REACCIONES DE LA 2-ACETIL-1,4-BENZO-
QUINONA Y QUINONAS ANALOGAS CON NUCLEOFILOS

A. Reacción Diels-Alder

1. Adición de la 2-carbamoil y 2-trans-cinamoil-1,4-benzo-
quinona

2-carbamoil-1,4-benzoquinona (LXXVIII)

0,5 g de gentisamida, se oxidan con 1,7 g de óxi-
do de plata durante 3/4 h a 40-50° y en disolución bencéni-
ca. La mezcla de reacción, por filtración en caliente a tra-
vés de sulfato sódico anhidro, seguido de evaporación deja
0,15 g (30-31%) de la quinona que funde a 140-143° . Este
producto es extraordinariamente inestable, lo que impide su
caracterización total.

Reacción de la 2-carbamoil-1,4-benzoquinona con dimetil-
butadieno

Una muestra de la carbamoilquinona, recién obte-
nida, se calienta con exceso de dimetilbutadieno durante
1 h en disolución bencénica. Se aprecia que el aducto se

forma rápidamente ya que éste comienza a separarse de la disolución a los pocos minutos (10-15).

El aducto angular, aislado por evaporación de la mezcla de reacción, cristaliza de etanol y funde a 151-4°.

Análisis

Calculado para $C_{13}H_{15}O_3N$ C: 66,95 H: 6,43 N: 6,00

Encontrado C: 66,74 H: 6,50 N: 6,21

Espectro I.R., 3410, 3180 ($-NH_2$), 1680 ($-CONH_2$)

Espectro R.M.N. ($(CD_3)_2SO$), 3,30 (s, 2H, $CH=CH-CO$), 4,06 (señal ensanchada, 2H, $-CONH_2$), 6,52 (m, 1H, -CH angular), 6,80-8,10 (m, 4H, $-CH_2$), 8,36 (d, 6H, $-CH_3$)

Acetilación: Una muestra del aducto angular, tratada con anhídrido acético durante 3 h, a ebullición, conduce a un derivado acetilado caracterizado como el diacetato de la 6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-nafohidroquinona y que funde a 131-133° de acuerdo con el descrito(45)

2-trans-cinamoil-1,4-benzoquinona (LXXIX)

Se oxidan 0,5 g de trans-cinamoilhidroquinona (46) con óxido de plata, por el método usual. La disolución filtrada, deja por evaporación 0,46 g (92-93%) de la cinamoilquinona muy pura. Recristalizada de ciclohexano, funde a : 105-7°

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{10}O_3$	C: 75,63	H: 4,20
Encontrado	C: 75,49	H: 4,23

Espectro I.R., 1665, 1630 (-CO-CH=CH- y -CO quinónico no respectivamente)

Reacción de la 2-trans-cinamoil-1,4-benzoquinona con 1,3-butadieno

Se calienta durante 8 h a 90-100°, en tubo cerrado, 1,0 g de cinamoilquinona y 3 ml del dieno en benceno y en presencia de cristales de hidroquinona. La evaporación de la mezcla de reacción deja un residuo que no solidifica. Por filtración sobre gel de sílice y utilizando benceno como fase móvil, es posible liberar al aducto de sus im -

purezas. Se logran así, 1,15 g (93-94%) de la 4a-trans-cinamoil-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona que recris-
talizada de benceno-ciclohexano funde a 133-134°

Análisis

Calculado para $C_{18}H_{16}O_3$ C: 77,12 H: 5,75

Encontrado C: 77,38 H: 5,52

Espectro I.R., 1695, 1675 (-CO-CH=CH y -CO enediona no
respectivamente), 1610, 1585 (arom.)

Espectro R.M.N., 2,22 y 3,10 (dd, 2H, -CO-CH=CH- en C β
y C α respec.), 2,46 (m, 5H, arom.), 3,33 (s, 2H,
CO-CH=CH-CO), 4,32 (m, 2H, CH₂-CH=CH-), 6,60 (m, 1H,
-CH angular), 7,71 (m, 4H, -CH=CH-CH₂)

Reacción de 2-trans-cinamoil-1,4-benzoquinona con dimetil- butadieno

Se calienta a ebullición durante 3 h 0,35 g de
la cinamoilquinona con 0,25 ml de dimetilbutadieno, en di-
solución bencénica. Por evaporación de la solución, segui-
da de recristalización del residuo en etanol, se obtienen
0,34 g (73-74%) de 4a-trans-cinamoil-6,7-dimetil-4a,5,8,

8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona, como agujas de color amarillo con p.f. 161-162,5°

Análisis

Calculado para $C_{12}H_{20}O_3$ C: 78,75 H: 6,25

Encontrado C: 78,99 H: 6,25

Espectro I.R., 1686, 1665 (carbonílicas), 1600, 1575
(arom.)

Espectro R.M.N., 2,26 y 3,11 (dd, 2H, -CO-CH=CH en C ρ y C α respec.), 2,53 (m, 5H, arom.), 3,36 (s, 2H, CO-CH=CH-CO), 6,58 (m, 1H, -CH angular), 7,85 (m, 4H, -CH=CH-CH₂), 8,33 (2s, 6H, -CH₃) .

2. Adición de 2-acetil y 2-metoxycarbonil-1,4-benzoquinonas 3 sustituidas.

Reacción Diels-Alder de 2-acetil-3-metoxi-1,4-benzoquinona con dimetilbutadieno

0,5 g de la quinona alcóxilada, disueltos en benceno se calienta con exceso de dimetilbutadieno durante 2-3 h, en baño de agua. Por c.c.f. se observa la formación de un sólo aducto. El aceite obtenido después de evaporar el disolvente y el exceso de dieno, se recristaliza de éter de petróleo aislandose 0,52 g (71-72%) de 2-acetil-metoxi-6,7-dimetil-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona. Aguas de color amarillo p.f. 78-80°

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{18}O_4$ C: 68,70 H: 6,87

Encontrado C: 68,69 H: 7,06

Espectro I.R., 1710 ($-COCH_3$), 1660 ($-CO$ ciclohexen-
diona)

Espectro R.M.N., 6,00 (s, 3H, $-OCH_3$), 6,75 (m, 2H, $-CH$ angular), 7,56 (s, 3H, $-COCH_3$), 7,70 (m, 4H, $-CH_2$)

8,35 (s, 6H, $-\text{CH}_3$)

2-acetil-3-metoxi-6,7-dicloro-5,8-dihidro-1,4-naftohidro-
quinona (LXXXVII)

Se tratan 1,7 g de 2-acetil-3-metoxi-1,4-benzo -
quinona con 3 ml de 2,3-dicloro-1,3-butadieno durante 100
h , en benceno. Por evaporación de la solución se obtienen
2,16 g (75-76%) del aducto en su forma difenólica. Recris-
taliza de abundante benceno p.f. 210°

Espectro I.R. , 3450 ($-\text{OH}$ fenólico), 1620 ($-\text{COCH}_3$
asoc.)

Reacción de la 2-metoxycarbonil-3-etoxi-1,4-benzoquinona
con dimetilbutadieno

A partir de 3,6 g de la 2-metoxycarbonil-3-etoxi-
1,4-benzoquinona impura y 4,5 ml de dimetilbutadieno, se
obtiene, a través del procedimiento habitual, el aducto
normal en forma de líquido.

Enolización: Una muestra del producto de la síntesis
diénica, se disuelve en ácido acético glacial y se le adi-

ciona, en caliente, gotas de ácido clorhídrico concentra -
do. Al cabo de algunos minutos, se separa un sólido, el
cual filtrado y reoristalizado de etanol funde a 172-173,5°
Este producto se caracteriza como la 2-metoxycarbonil-3-
hidroxi-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona.

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{16}O_5$ C: 63,63 H: 6,06
Encontrado , C: 63,50 H: 6,25

Espectro I.R., 3450 (-OH fenólico), 1670, 1650 (
-CO₂CH₃)

Espectro R.M.N. ((CD₃)₂SO), 0,46 (s, 1H, -OH fenó-
lico), 0,62 (s, 1H, -OH fenólico), 2,04 (s, 1H, -OH
fenólico en C₄), 6,03 (s, 3H, -CO₂CH₃), 6,90 (s, 4H,
-CH₂-), 8,27 (s, 6H, -CH₃)

Acetilación: (a) Una segunda muestra de reacción se ca -
lienta a ebullición con anhídrido acético, durante 3 h. El
sólido aislado al diluir la mezcla de reacción, se crista-
liza de etanol aislandose el diacetato de la 2-metoxicarbo-
nil-3-etoxi-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona.
Recristalizado de metanol funde a 164-7°

Análisis

Calculado para $C_{20}H_{24}O_7$ C: 63,82 H: 6,38

Encontrado C: 63,60 H: 6,33

Espectro I.R., 1760 ($-OCOCH_3$), 1735 ($-CO_2CH_3$)

Espectro R.M.N. , 6,00 (c, 2H, $-O-CH_2-CH_3$), 6,12 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 6,91 (s, 4H, $-CH_2-$), 7,65 (s, 3H, $-OCOCH_3$ en C_1), 7,71 (s, 3H, $-OCOCH_3$ en C_4), 8,27 (s, 6H, $-CH_3$) 8,70 (t, 3H, $-CH_2-CH_3$)

(b) Por evaporación de las aguas madres de cristalización del diacetato se aísla el monoacetato en C_4 de la 2-metoxycarbonil-3-etoxi-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona que funde a 132-134° (de metanol)

Análisis

Calculado para $C_{18}H_{22}O_6$ C: 64,67 H: 6,58

Encontrado C: 64,84 H: 6,70

Espectro I.R., 1765 ($-OCOCH_3$), 1660 ($-CO_2CH_3$ asoc.)

Espectro R.M.N., -1,50 (s, 1H, -OH fenólico quel.), 6,02 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 6,06 (c, 2H, $-O-CH_2-CH_3$), 6,83

(s, 4H, $-\text{CH}_2-$), 7,65 (s, 3H, $-\text{OCOCH}_3$ en C_4), 8,24 (s, 6H, $-\text{CH}_3$), 8,63 (t, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)

2-acetil-3-cloro-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona
(LXXXIX)

Se hicieron reaccionar a 90-100°, durante 8 h en tubo cerrado, 10 g de 2-acetil-3-cloro-1,4-benzoquinona con 10 ml de butadieno y cristales de hidroquinona en disolución bencénica. Por eliminación del disolvente se logran 12,8 g (Rend. cuantitativo) del aducto normal, el cual recristalizado de benceno-n-hexano, funde a 107-109°

Análisis

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Cl}$: C: 60,36 H: 4,53 Cl: 15,20
Encontrado C: 60,40 H: 4,61 Cl: 14,84

Espectro I.R., 1715 ($-\text{COCH}_3$), 1670 ($-\text{CO}$ ciclohexen - diona)

Espectro R.M.N., 4,25 (señal ensanchada, 2H, olefínicos), 6,60 (m, 2H, $-\text{CH}$ angular), 7,55 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$)

7,62 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$)

2-metoxycarbonil-3-cloro-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona
(XC)

Una disolución bencénica conteniendo 4,1 g de 2-metoxycarbonil-3-cloro-1,4-benzoquinona, 5 ml de butadieno y cristales de hidroquinona, se calienta durante 8 h en tubo cerrado a 80-90°. La evaporación del disolvente deja un residuo líquido, que no se logra recrystalizar, probable-mente por contener polímero proveniente del exceso butadieno. El producto de reacción, disuelto en benceno, se filtra rápidamente a través de gel de sílice (fase móvil : benceno-cloroformo) aislandose 4,55 g (87-88%) del aducto puro, en su forma difenólica, p.f. 173-175° (de etanol)

Análisis

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$ C: 56,60 H: 4,32 Cl: 13,91

Encontrado C: 56,39 H: 4,22 Cl: 14,12

Espectro I.R.; 3480 ($-\text{OH}$ fenólico), 1650 ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$ asoc.)

Espectro R.M.N., ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), 1,02 (s, 1H, -OH fenólico), 1,27 (s, 1H, -OH fenólico en C_4), 4,10 (s, 2H, olefínicos), 6,15 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 6,76 (s, 4H, $-\text{CH}_2$)

2-acetil-3-cloro-6,7-dimetil-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona (XCI)

Se hacen reaccionar 0,63 g de 2-acetil-3-cloro-1,4-benzoquinona con 5 ml de dimetilbutadieno en la forma usual. La eliminación del disolvente, seguida de recristalización del residuo de n-hexano da lugar a 0,86 g de a - ducto puro (94-95%). Agujas de color amarillo p.f. 83-84°

Análisis

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{OCl}$ C: 63,03 H: 5,62 Cl: 13,32
Encontrado C: 63,19 H: 5,90 Cl: 13,55

Espectro I.R., 1720 ($-\text{COCH}_3$), 1705, 1675 ($-\text{CO}$ ciclohexen-diona)

Espectro R.M.N., 6,68 (m, 2H, -CH angular), 7,56 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 7,67 (m, 4H, $-\text{CH}_2$), 8,35 (s, 6H, $-\text{CH}_3$)

2-metoxycarbonil-3-cloro-6,7-dimetil-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona (XCII)

Se calentan a reflujo durante 2-3 h 0,6 g de la 2-metoxycarbonil-3-cloro-1,4-benzoquinona, con 1 ml de dimetilbutadieno, en disolución bencénica. La eliminación de los componentes volátiles produce 0,84 g del aducto (Rend. cuantitativo) que recrystaliza de ciclohexano-éter de petróleo ; p.f. 117-118°

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{15}OCl$ C: 59,47 H: 5,31 Cl: 12,55

Encontrado C: 59,50 H: 5,14 Cl: 12,39

Espectro I.R., 1735 ($-CO_2CH_3$), 1715, 1690 ($-CO$ ciclohexen-diona)

Espectro R.M.N., 6,03 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 6,64 (m, 2H, $-CH$ angular), 7,74 (m, 4H, $-CH_2-$), 8,34 (s, 6H, $-CH_3$)

2-acetil-3,6,7-tricloro-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (XCIII)

Se calientan a reflujo durante 100 h 2,1 g de 2-

acetil-3-cloro-1,4-benzoquinona con 4,0 ml de diclorobutadieno, operando en disolución bencénica. Por eliminación del disolvente, se aislan 3,3 g (94-95%) del aducto en su forma difenólica (practicamente puro por c.c.f.). El producto se recrystaliza de etanol dando cristales, en forma de agujas de color amarillo, que funden a 218-220°

Análisis

Calculado para $C_{12}H_9O_3Cl_3$ C: 46,85 H: 2,92 Cl: 34,59

Encontrado C: 47,07 H: 2,86 Cl: 34,55

Espectro I.R., 3450 (-OH fenólico), 1625 ($-COCH_3$ asoc.), 1590 (arom.)

Espectro R.M.N., -2,71 (s, 1H, -OH fenólico), 4,41 (s, 1H, -OH fenólico libre), 6,27 (s, 4H, $-CH_2-$), 7,16 (s, 3H, $-COCH_3$)

2-acetil-3-n-butiltio-1,4-benzoquinona (LI : R = $-C_4H_9$)

Se oxidan 0,7 g de 2-acetil-3-n-butylhidroquinona con 1,1 g de óxido de plata de la manera usual. Por evaporación de la solución filtrada, se obtienen 0,68 g (98-99%)

de la quinona, como líquido de color rojo. En c.c.f. se observa que el producto se obtiene puro.

Espectro I.R., (líq.), 1715 ($-\text{COCH}_3$), 1672, 1647 ($-\text{CO}$, quinónico)

Espectro R.M.N., 3,00 (dd, 2H, quinónicos), 6,91 (t, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 7,55 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 8,20-9,40 (m, 7H, $-\text{nC}_3\text{H}_7$)

2-acetil-3-n-butiltio-6,7-dimetil-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona (XCIV)

0,67 g de la 2-acetil-3-n-butyl-1,4-benzoquinona se calientan a reflujo, en disolución bencénica con 1 ml de dimetilbutadieno. Por evaporación de la mezcla de reacción, se obtiene un residuo líquido, que solidifica por enfriamiento prolongado. El aducto normal, se recrystaliza en la mínima cantidad de éter de petróleo, dando finas agujas de color amarillo ; p.f. 92-93°

Análisis

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}$	C: 67,50	H: 7,50	S: 10,00
Encontrado C: 67,34	H: 7,31	S: 10,15

Espectro I.R., 1700 ($-\text{COCH}_3$), 1690, 1670 ($-\text{CO}$ ciclohexen-diona)

Espectro R.M.N., 6,90 (m, 4H, $-\text{CH}$ angular y $-\text{S}-\text{CH}_2-$), 7,57 (3, 3H, $-\text{COCH}_3$), 7,72 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$), 8,36 (s, 6H, $-\text{CH}_3$), 8,20-9,30 (m, 7H, $-\text{nC}_3\text{H}_7$)

2-acetil-3(metoxycarbonil-metiltio)-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona (XCV)

2,3 g de 2-acetil-3(metoxycarbonil-metiltio)-1,4-benzoquinona y 3 ml de butadieno se hacen reaccionar en tubo cerrado durante 8 h a 90-100°, operando en disolución bencénica. Por eliminación del benceno se obtienen 2,7 g (Rend. cuantitativo) del aducto normal. Cristaliza de ciclohexano-benceno como finas agujas, con p.f. 92-94°

Análisis

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$ C: 58,44 H: 5,19 S: 10,38
Encontrado C: 58,38 H: 5,17 S: 10,30

Espectro I.R., 1725 ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 1710 ($-\text{COCH}_3$), 1665 ($-\text{CO}$ ciclohexen-diona)

Espectro R.M.N., 4,24 (s, 2H, -CH-CH-), 6,13 (dd, 2H, -S-CH₂-CO-), 6,27 (s, 3H, -CO₂CH₃), 6,64 (m, 2H, -CH angular), 7,54 (s, 3H, -COCH₃), 7,58 (m, 4H, -CH₂-)

B. Síntesis de naftazarinas

1. Ensayo de obtención de acetil y metoxycarbonilnaftazarinas alcoxiladas

Acetilación de 2-acetil-3-metoxi-6,7-dimetil-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona

(a) Se calientan a reflujo 1,5 g del aducto LXXXVI , con 10 ml de anhídrido acético, durante 3 h. La mezcla obtenida se vierte sobre hielo-agua con lo cual precipita un sólido formado por dos productos en proporciones comparables. La fracción insoluble en ciclohexano en caliente , recristalizada de etanol funde a 117-118°. Dicho producto del cual se aislan 0,23 g concuerda para el diacetato de la 2-acetil-3-metoxi-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (CV)

Análisis

Calculado para $C_{19}H_{22}O_6$ C: 65,89 H: 6,35
 Encontrado C: 66,02 H: 6,45

Espectro I.R., 1765 ($-OCOCH_3$), 1715 ($-COCH_3$)

Espectro R.M.N., 6,25 (s, 3H, $-OCH_3$), 6,92 (s, 4H, $-CH_2-$), 7,50 (s, 3H, $-COCH_3$), 7,65 (s, 3H, $-OCOCH_3$ en C_1), 7,75 (s, 3H, $-OCOCH_3$ en C_4), 8,27 (s, 6H, $-CH_3$)

(b) Por enfriamiento del extracto de ciclohexano, se separan 0,4 g del mono acetato en C_4 de la 2-acetil-3-metoxi-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (CIV). Recristalizado de n-hexano funde a 124-126°

Análisis

Calculado para $C_{17}H_{20}O_5$ C: 67,09 H: 6,35
 Encontrado C: 67,19 H: 6,45

Espectro I.R., 1770 ($-OCOCH_3$), 1640-1580 ($-COCH_3$ y $-C=C-$)

Espectro R.M.N., -3,22 (s, 1H, -OH fenólico quel.), 6,16 (s, 3H, $-OCH_3$), 6,85 (s, 4H, $-CH_2-$), 7,30 (s, 3H,

$-\text{COCH}_3$), 7,63 (s, 3H, $-\text{OCOCH}_3$ en C_4), 8,25 (s, 6H, $-\text{CH}_3$)

(c) Se calientan a ebullición 6,7 g del aducto LXXXVI en 40 ml de anhídrido acético y 1 ml de piridina durante 3 h . Por dilución de la mezcla seguido de decoloración con carbón activo del sólido resultante, se obtienen 8,35 g de diacetato de 2-acetil-3-metoxi-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (62-63%)

Oxidación crómica del diacetato de 2-acetil-3-metoxi-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona

4,8 g del diacetato CV , disueltos en ácido acético glacial, se adicionan lentamente, sobre una disolución de 5,5 g de anhídrido crómico en ácido acético al 80%, controlando la temperatura de la mezcla de reacción entre 0-5° . La solución resultante se abandona durante 3 días a temperatura ambiente.

Por dilución de la mezcla, precipitan 3,4 g de un sólido de color amarillo, que no funde bajo 300°. Este compuesto, no fué caracterizado por contener cromo y además trazas de un derivado naftazarínico.

Diacetato de 2-acetil-3-metoxi-6,7-dicloro-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (CVI)

La acetilación de 0,5 g de 2-acetil-3-metoxi-6,7-dicloro-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (LXXXVII), con anhídrido acético y empleando piridina como catalizador, conduce a 0,46 g del diacetato (40%) , p.f. 152-153° (de etanol).

Análisis

Calculado, para $C_{17}H_{16}O_6Cl_2$ C: 52,71 H: 4,13 Cl: 18,34

Encontrado C: 52,66 H: 3,94 Cl: 18,34

Espectro I.R., 1770 ($-OCOCH_3$), 1700 ($-COCH_3$)

Espectro R.M.N., 6,22 (s, 3H, $-OCH_3$), 6,42 (s, 4H, $-CH_2-$), 7,49 (s, 3H, $-COCH_3$), 7,61 (s, 3H, $-OCOCH_3$ en C_1), 7,71 (s, 3H, $-OCOCH_3$ en C_4)

Oxidación crómica del diacetato CVI

Se oxidan 2,2 g del diacetato obtenido anteriormente con 1,8 g de anhídrido crómico, durante dos días, por

el procedimiento descrito en la oxidación del diacetato CV. Por dilución de la mezcla de reacción, se aísla un sólido que no fué caracterizado por presentar propiedades similares al obtenido en la oxidación de CV.

2-acetil-3-hidroxi-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (XXXV)

4,1 g de 2-acetil-3-isopropoxi-1,4-benzoquinona recién obtenida, se hace reaccionar con dimetilbutadieno (6 ml), en etanol acuoso al 80%, durante 8 h a ebullición. Por eliminación del disolvente se obtiene un sólido de color amarillo que se lava con n-hexano. Este compuesto que pesa 2,7 g (50%), concuerda exactamente en sus características con la 2-acetil-3-hidroxi-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona obtenida en la pag. 120.

Acetilación del trifenol XXXV

2,7 g del producto obtenido anteriormente, se tratan con anhídrido acético en presencia de piridina. El sólido obtenido, recristalizado de etanol pesa 2,8 g (67%) y concuerda en todas sus características con el triaceta-

to de la 2-acetil-3-hidroxi-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (XXXVI), descrito en la pag. 120

Oxidación crómica del triacetato de 2-acetil-3-hidroxi-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona

Se oxidan 2,5 g del triacetato XXXVI con 2,7 g de anhídrido acético de la manera usual. Por dilución, luego de 2 días de reacción, precipita el triacetato de la 2-acetil-3-hidroxi-6,7-dimetil-1,4-naftohidroquinona. Recrystaliza de etanol, p.f. 192-194°. No se detectan productos naftazarínicos en las aguas madres (c.c.f.)

Análisis

Calculado para $C_{20}H_{20}O_7$ C: 64,51	H: 5,37
Encontrado C: 64,73	H: 5,45

Espectro I.R., 1770 ($-OCOCH_3$), 1705 ($-COCH_3$)

Espectro R.M.N., 2,44 (s, 2H, arom.), 7,47 (s, 3H, $-COCH_3$), 7,56 y 7,58 (2s, 9H, $-CH_3$ y $-OCOCH_3$ en C_1), 7,71 (s, 3H, $-OCOCH_3$ en C_4)

Oxidación crómica del diacetato de 2-metoxycarbonil-3-etoxi-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona

1,0 g del diacetato XCVIII (obtenido en pag. 156) se trata con 1,1 g de anhídrido crómico de la manera usual. Por dilución se separa un sólido formado por cuatro productos (c.c.f.) ninguno de los cuales presenta reacción de sistema naftazarínico. Por ésta razón no se analiza la mezcla de reacción

2. Síntesis de acetil-cloronaftazarinas

Diacetato de 2-acetil-3-cloro-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (CVIII)

Mediante acetilación del aducto LXXXIX (11,8 g) por ebullición con anhídrido acético durante 10 h . Por dilución se obtiene el diacetato con 92-93% (15,15 g) ; p.f. 198-199° (de etanol)

(*) Aplicando prolongados tiempos de reacción, en ausencia de piridina, se obtienen los derivados acetilados con elevados rendimientos.

Análisis

Calculado para $C_{16}H_{15}O_5Cl$ C: 59,55 H: 4,65 Cl: 10,98
 Encontrado C: 59,30 H: 4,58 Cl: 11,14

Espectro I.R., 1770 ($-OCOCH_3$), 1705 ($-COCH_3$)

Espectro R.M.N., 4,13 (s, 2H, $-CH-CH-$), 6,80 (s, 4H, $-CH_2-$), 7,47 (s, 3H, $-COCH_3$), 7,63 (s, 3H, $-OCOCH_3$ en C_1)
 7,74 (s, 3H, $-OCOCH_3$ en C_4)

Oxidación crómica del diacetato CVIII

Se oxidan 14,1 g del diacetato de 2-acetil-3-cloro-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona con 22 g de anhídrido crómico, durante 3 días, por el método habitual. Por diluición se aislan 1,6 g del diacetato de la 2-acetil-3-cloro-1,4-naftohidroquinona. Recristalizado de metanol funde a 140-142°

Cuando la reacción se repite con gran exceso de agente oxidante, el producto aromatizado no se transforma.

Análisis

Calculado para $C_{16}H_{13}O_5Cl$ C: 59,92 H: 4,05 Cl: 11,04
 Encontrado C: 59,97 H: 4,00 Cl: 11,72

Espectro I.R., 1770 ($-\text{OCOCH}_3$), 1705 ($-\text{COCH}_3$)

Espectro R.M.N., 2,00-2,60 (m, 4H, arom.), 7,40 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 7,50 (s, 3H, $-\text{OCOCH}_3$ en C_1), 7,60 (s, 3H, $-\text{OCOCH}_3$ en C_4)

Diacetato de 2-acetil-3-cloro-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (CX)

Se acetilan 5,5 g del aducto CXI (pag. 150) con anhídrido acético durante 14 h. Por dilución, se separan 7,0 g (96-97%) del diacetato. Se recritaliza de etanol ; p.f. 128-129°

Análisis

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{Cl}$ C: 62,35 H: 5,48 Cl: 9,06
Encontrado C: 62,40 H: 5,27 Cl: 9,07

Espectro I.R. , 1770 ($-\text{OCOCH}_3$), 1715 ($-\text{COCH}_3$)

Espectro R.M.N., 6,88 (s, 4H, $-\text{CH}_2-$), 7,48 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 7,61 (s, 3H, $-\text{OCOCH}_3$ en C_1), 7,73 (s, 3H, $-\text{OCOCH}_3$ en C_4), 8,26 (s, 6H, $-\text{CH}_3$)

Oxidación crómica del diacetato de 2-acetil-3-cloro-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona

Se oxidan 6,5 g del diacetato CX con 11 g de anhídrido crómico, por el método habitual. Por dilución precipita un sólido, formado en parte por un derivado nazarínico. Este sólido, al separarse por filtración se transforma en un líquido aceitoso. Tanto por cristalización como por cromatografía en capa fina preparativa, no se logra aislar el producto de interés.

Una muestra del producto bruto se trata con solución de hidróxido sódico al 5% durante 3 h, a temperatura ambiente y el sólido resultante al neutralizar con ácido clorhídrico diluido, se cromatografía sobre capa preparativa (fase móvil : cloroformo y gotas de ácido acético glacial). La 2,3-dimetil-6-acetil-7-cloronaftazarina aislada en ésta forma funde a 182-184°

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{11}O_2Cl$	C: 57,06	H: 3,73	Cl: 12,02
Encontrado	C: 57,27	H: 3,99	Cl: 12,02

Espectro I.R., 1715 ($-COCH_3$), 1605 (arom.)

Espectro R.M.N., -2,67 y -3,00 (2s, 2H, -OH fenólico
asoc.), 7,42 (s, 3H, -COCH₃), 7,77 (s, 6H, -CH₃)

Preparación de los diacetatos de 6 y 7-metil-2-acetil-3-
cloro-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (CXII)

8,7 g de 2-acetil-3-cloro-1,4-benzoquinona se
calientan a reflujo con 12 ml de isopreno, en disolución
benzoénica durante 3 h. El líquido resultante, que no se
logra cristalizar, se acetila durante 14 h a ebullición
con anhídrido acético. Por dilución se aislan 14,7 g de
los diacetatos isómeros. Se recrystalizan de etanol,
p.f. 138-140° ; rend. 92-93% (referido a la quinona de
partida)

Análisis

Calculado para C₁₇H₁₇O₅Cl C: 60,64 H: 5,05 Cl: 10,52
Encontrado C: 60,90 H: 5,19 Cl: 10,65

Espectro I.R., 1770 (-OCOCH₃), 1710 (-COCH₃)

Espectro R.M.N., 4,45 (m, 1H, -CH=C-CH₃), 6,88 (s,
4H, -CH₂-), 7,48 (s, 3H, -COCH₃), 7,60 (s, 3H, -OCOCH₃)

en C_1), 7,74 (s, 3H, $-OCOCH_3$ en C_4), 8,20 (3H, $-CH_3$)

Oxidación crómica de los diacetatos isómeros CXIII

Se oxidan 14,5 g del producto obtenido anteriormente con 18 g de anhídrido crómico, de la manera usual. Por dilución de la mezcla de reacción, se separa un líquido aceitoso que se extrae con éter. El producto bruto, está formado por dos, uno de los cuales muestra reacción de naftazarina en capa fina. La separación de ambos productos no se logra.

Por hidrólisis de una muestra del producto de reacción (1,7 g) con 100 ml de hidróxido sódico al 5% , a temperatura ambiente durante 3 h, se obtiene un sólido que extraído en Soxhlet da lugar a 0,2 g de las naftazarinas isómeras : 2 y 3-metil-6-acetil-7-cloronaftazarina. Se recristaliza de tetracloruro de carbono , p.f. 128-129°

Análisis

Cálculado para $C_{13}H_9O_5Cl$	C: 55,63	H: 3,20	Cl: 12,62
Encontrado "	C: 55,51	H: 3,24	Cl: 12,70

Espectro I.R., 1720 ($-COCH_3$), 1620 (arom.)

Espectro R.M.N., -2,36 y -2,87 (2s, 2H, -OH fenólico quel.), 2,95 (c, 1H, quinónico), 7,44 (s, 3H, -COCH₃), 7,70 (d, 3H, -CH₃ ; J = 1,4 Hz)

Diacetato de 2-acetil-3,6,7-tricloro-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (CXIV)

Se acetilan 3,1 g del aducto XCIII durante 16 h con anhídrido acético. La mezcla de reacción se vierte sobre agua-hielo obteniéndose un precipitado coposo del diacetato. El derivado acetilado, obtenido con un rendimiento del 97-98% (3,85 g), se recrystaliza de etanol como finas agujas incoloras de p.f. 228-230°

Análisis

Calculado para C₁₆H₁₃O₅Cl₃ ... C: 49,06 H: 3,32 Cl: 27,16

Encontrado ... C: 49,25 H: 3,21 Cl: 27,42

Espectro I.R., 1770 (-OCOCH₃), 1715 (-COCH₃)

Espectro R.M.N., 6,40 (s, 4H -CH₂-), 7,47 (s, 3H, -COCH₃), 7,60 (s, 3H, -OCOCH₃ en C₁), 7,71 (s, 3H, -OCOCH₃ en C₄)

Oxidación crómica del diacetato de 2-acetil-3,6,7-tricloro-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona

(a) 6,85 g del derivado acetilado anterior (CXIV), se oxidan de la manera usual, con 12,2 g de anhídrido crómico. El producto de reacción aislado (4,7 g), es fundamentalmente el diacetato de 2,3,6-tricloro-7-acetilnaftazarina que reocrystaliza de etanol ; p.f. 159-160°

Análisis

Calculado para $C_{16}H_9O_7Cl_3$... C: 45,79 H: 2,14 Cl: 25,35
Encontrado ... C: 45,89 H: 2,34 Cl: 25,46

Espectro I.R., 1780 ($-OCOCH_3$), 1720 ($-COCH_3$), 1680 ($-CO$ quinónico)

Espectro R.M.N., 7,43 (s, 3H, $-COCH_3$), 7,46 (s, 3H, $-OCOCH_3$ en C_8), 7,56 (s, 3H, $-OCOCH_3$ en C_5)

(b) El producto secundario de reacción, muy insoluble en etanol en caliente, concuerda con el diacetato de 2-acetil-3,6,7-tricloro-1,4-naftohidroquinona. Se aislan de éste producto 0,45 g ; p.f. 177-179° (de metanol)

Análisis

Calculado para $C_{16}H_{11}OCl_3$... C: 49,31 H: 2,82 Cl: 27,31

Encontrado ... C: 49,53 H: 2,78 Cl: 27,36

Espectro I.R., 1770 ($-OCOCH_3$), 1715 ($-COCH_3$)

Espectro R.M.N., 2,06 (s, 2H, arom.), 7,39 (s, 3H, $-COCH_3$), 7,46 (s, 3H, $-OCOCH_3$ en C_1), 7,56 (s, 3H, $-OCOCH_3$ en C_4)

2,3,6-tricloro-7-acetilnaftazarina (CXVII)

0,21 g del diacetato de acetil-tricloronaftazarina se ponen en suspensión en 100 ml de solución de hidróxido sódico al 5%. La mezcla se agita durante 5 h a temperatura ambiente, se filtra y acidula con ácido clorhídrico diluido aislandose 0,05 g. Una muestra del producto, recristalizada de tetracloruro de carbono funde a 171-173°

Análisis

Calculado para $C_{12}H_5OCl_3$... C: 42,94 H: 1,49 Cl: 31,71

Encontrado ... C: 43,00 H: 1,60 Cl: 31,75

Espectro I.R., 1710 ($-\text{COCH}_3$), 1635 ($-\text{CO}$ quinónico),
1570 (arom.)

Espectro R.M.N., -2,36 y -2,66 (2s, 2H, $-\text{OH}$ fenólico, quel.), 7,42 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$)

3. Síntesis de metoxycarbonil-cloronaftazarinas

Diacetato de 2-metoxycarbonil-3-cloro-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (CXIC)

Se calientan a reflujo 4,3 g de 2-metoxycarbonil-3-cloro-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona (XC) con anhídrido acético durante 10 h. Se obtienen 4,72 g del diacetato puro (93-94%) que recrystaliza de acetato de etilo ; p.f. 195-196°

Análisis

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_6\text{Cl}$	C: 56,73	H: 4,43	Cl: 10,46
Encontrado	C: 56,60	H: 4,44	Cl: 10,92

Espectro I.R., 1770 ($-\text{OCOCH}_3$), 1740 ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$)

Espectro R.M.N., 4,06 (s, 2H, -CH=CH-), 5,98 (s, 3H, -CO₂CH₃), 6,70 (s, 4H, -CH₂-), 7,51 (s, 3H, -OCOCH₃ en C₁), 7,60 (s, 3H, -OCOCH₃ en C₄)

Oxidación crómica del diacetato CXIC

(a). 4,5 g del derivado acetilado obtenido anteriormente, se tratan con 6,1 g de anhídrido crómico por el método acostumbrado. Por dilución de la mezcla de reacción, precipita un sólido formado principalmente por el diacetato de 2-metoxycarbonil-3-cloro-1,4-naftohidroquinona que recrystaliza de acetato de etilo ; p.f. 183-185°. Se obtienen 1,2 g de éste producto.

Análisis

Calculado para C₁₆H₁₃O₆Cl C: 57,07 H: 3,86 Cl: 10,52
Encontrado C: 57,35 H: 4,00 Cl: 10,59

Espectro I.R. , 1770 (-OCOCH₃), 1735 (-CO₂CH₃)

Espectro R.M.N., 2,00-2,60 (m, 4H, arom.), 6,04 (s, 3H, -CO₂CH₃), 7,53 (s, 3H, -OCOCH₃ en C₁), 7,60 (s, 3H,

-OCOCH₃ en C₄)

(b) De las aguas madres de precipitación del diacetato de 2-metoxycarbonil-3-cloro-1,4-naftohidroquinona, se aísla por extracción con éter, la 2-metoxycarbonil-3-cloro-1,4-naftoquinona en baja concentración. La quinona recristaliza de etanol en forma de agujas de color amarillo-naranja con p.f. 130°

Análisis

Calculado para C₁₂H₇OCl C: 57,50 H: 2,80 Cl: 14,13

Encontrado C: 57,49 H: 2,69 Cl: 14,48

Espectro I.R., 1750 (-CO₂CH₃), 1690, 1660 (-CO quin.), 1620 (-C=C-)

Espectro R.M.N., ((CD₃)₂SO), 2,00 (m, 4H, arom.), 6,05 (s, 3H, -CO₂CH₃)

Diacetato de 2-metoxycarbonil-3-cloro-6,7-dimetil-5,8-dihidro-1,4-naftohidroquinona

Por acetilación de 0,6 g de 2-metoxycarbonil-3-cloro-6,7-dimetil-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona (XCII), durante 10 h con anhídrido acético, se obtuvo el diacetato con rendimiento cuantitativo (8,1 g). El producto funde a 146-146,5° (de metanol)

Análisis

Calculado para $C_{18}H_{19}O_6Cl$ C: 58,95 H: 5,18 Cl: 9,66

Encontrado C: 59,09 H: 5,40 Cl: 9,94

Espectro I.R., 1760 ($-OCOCH_3$), 1735 ($-CO_2CH_3$)

Espectro R.M.N., 6,10 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 6,91 (s, 4H, $-CH_2-$), 7,62 (s, 3H, $-OCOCH_3$ en C_1), 7,72 (s, 3H, $-OCOCH_3$ en C_4), 8,27 (s, 6H, $-CH_3$)

Diacetato de 2,3-dimetil-6-metoxycarbonil-7-cloronaftazarina (CXXIII)

Se oxidan 8,0 g del diacetato CXX, con 10 g de anhídrido crómico durante 3-4 días. Por dilución, precipitan 2,2 g del derivado naftazarínico bastante puro (25-26%). Recristaliza de etanol como finas agujas de color amarillo

p.f. 189-191°

Análisis

Calculado para $C_{18}H_{15}O_8Cl$ C: 56,60 H: 4,32 Cl: 13,91

Encontrado C: 56,39 H: 4,22 Cl: 14,12

Espectro I.R., 1780 ($-OCOCH_3$), 1750 ($-CO_2CH_3$), 1665
($-CO$ quin.)

Espectro R.M.N., 6,01 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 7,50 (s, 3H,
 $-OCOCH_3$ en C_5), 7,60 (s, 3H, $-OCOCH_3$ en C_8), 7,90 (s,
6H, $-CH_3$)

2,3-dimetil-6-metoxycarbonil-7-cloronaftazarina (CXXIV)

Se calienta a reflujo 0,25 g del diacetato CXXIII en 250 ml de metanol anhidro y en presencia de 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado, durante 24 h. El sólido de color rojo obtenido en la evaporación del disolvente, se purifica por cromatografía sobre gel de sílice desactivada (fase móvil: benceno), aislandose 0,075 g de la 2,3-dimetil-6-metoxycarbonil-7-cloronaftazarina pura, p.f. 162-165°

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{11}OCl$ C: 54,12 H: 3,54 Cl: 11,40

Encontrado C: 54,01 H: 3,63 Cl: 11,83

Espectro I.R., 1740 ($-CO_2CH_3$), 1615 ($-CO$ quin.)

Espectro R.M.N., -2,73 y -3,01 (2s, 2H, $-OH$ fenólico quel.), 6,00 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 7,80 (s, 6H, $-CH_3$)

C. Síntesis de tiofenquinonas

1. Obtención de benzo(b)tiofen-4,7-quinonas

Ensayo de ciclación de la 2-acetil-3(metoxycarbonil-metil tio)hidroquinona con anhídrido acético

Una muestra de la hidroquinona L ($R = -CH_2CO_2Me$) se calienta a reflujo en anhídrido acético durante 45 min. El producto que se separa por dilución de la mezcla de reacción, se caracteriza como el diacetato de la hidroquinona de partida. Se reocrystaliza de etanol ; p.f. 99-100°

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{14}O_2S$ C: 52,94 H: 4,70 S: 9,41

Encontrado C: 53,19 H: 4,50 S: 9,27

Espectro I.R., 1770 ($-OCOCH_3$), 1740 ($-CO_2CH_3$), 1710 ($-COCH_3$)

Espectro R.M.N., 2,74 (s, 2H, arom.), 6,30 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 6,48 (s, 2H, $-S-CH_2-$), 7,43 (s, 3H, $-COCH_3$), 7,60 (s, 3H, $-OCOCH_3$ en C_1), 7,72 (s, 3H, $-OCOCH_3$ en C_4)

2-metoxycarbonil-3-metil-4,7-diacetoxibenzo(b)tiofeno
(CXXXIX)

La 2-acetil-3(metoxycarbonil-metiltio)hidro - quinona (1 g), se trata con anhídrido acético y acetato sódico (1 g), durante 1 h a ebullición. Por dilución de la mezcla de reacción se separan 1,15 g (91-92%) del heterociclo que reocrystalizado de acetato de etilo funde a 185-187°

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{14}O_5S$ C: 55,90 H: 4,34 S: 9,93

Encontrado C: 55,59 H: 4,32 S: 10,05

Espectro I.R., 1775, 1765 ($-OCOCH_3$), 1725 ($-CO_2CH_3$)

Espectro R.M.N., 2,70 y 2,88 (dd, 2H, arom. en orto),
6,07 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 7,13 (s, 3H, $-CH_3$), 7,60 (s,
6H, $-OCOCH_3$)

Ensayo de obtención del 3-metil-4,7-diacetoxibenzo(b)tio-
feno.

Sobre una disolución bencénica conteniendo acetilquinona, se adiciona ácido tioglicólico (relación 1:1). El aceite residual en la evaporación del disolvente, se calienta a reflujo con anhídrido acético durante 3/4 h.

El sólido resultante al diluir la mezcla de reacción, caracterizado como la 2-oxo-5-acetil-6-acetoxi-2,3-dihidrobenczo-1,4-oxatina, puede ser obtenida también operando en presencia de acetato sódico, aunque en estas condiciones el producto resulta mas impurificado.

La benzoxatina sustituida funde a 129-130° (de etanol)

Análisis

Calculado para $C_{12}H_{10}O_5S$ C: 54,38 H: 3,94 S: 11,93

Encontrado C: 54,13 H: 3,75 S: 12,03

Espectro I.R., 1780-1760 (-CO de acetoxilo y lactónico)

1670 (-COCH₃)

Espectro R.M.N., 2,68 y 2,85 (dd, 2H, arom. J = 8,7 Hz), 6,62 (s, 2H, S-CH₂-CO₂-), 7,43 (s, 3H, -COCH₃), 7,63 (s, 6H, -OCOCH₃)

2-metoxicarbonil-3-metil-4,7-dihidroxibenzo(b)tiofeno

CXLII

Se calientan a reflujo 0,5 g del diacetato CXXXIX, en 50 ml de metanol anhidro y gotas de ácido sulfúrico concentrado, durante 3 h. Al diluir la mezola de reacción, en caliente, cristalizan 0,24 g (65%) del di - fenol muy puro ; p.f. 230-233°

Análisis

Calculado para $C_{11}H_{10}O_4S$ C: 55,46 H: 4,23 S: 13,43

Encontrado C: 55,66 H: 4,19 S: 13,31

Espectro I.R., 3300 (-OH fenólico), 1685 ($-CO_2CH_3$)

Espectro R.M.N., ($(CD_3)_2SO$), 0,31 y 0,38 (2s, 2H, fenólicos), 3,27 (s, 2H, arom.), 6,13 (s, 3H, $-CO_2CH_3$)
7,04 (s, 3H, $-CH_3$)

2-metoxycarbonil-3-metilbenzo(b)tiofen-4,7-quinona

CXLIII.

0,5 g de la 2-acetil-3(metoxycarbonil-metil-
tio)-1,4-benzoquinona (LI : R = $-CH_2CO_2CH_3$, pag.134)
disueltos en anhídrido acético, se calientan en baño de
agua a 90-100°, durante 3/4 h en presencia de 0,5 g de
acetato sódico anhidro. Al diluir la mezcla de reacción
con agua-hielo, precipitan 0,38 g de la quinona hetero -
cíclica. El producto bruto de la reacción se purifica por
filtración a través de gel de sílice, eluyendo con bence-
no. Se obtienen 0,30 g (65-66%) de quinona pura. Agujas de
color amarillo con p.f. 148-151°

Análisis

Calculado para $C_{11}H_8O_4S$ C: 55,93 H: 3,38 S: 13,60

Encontrado C: 55,78 H: 3,34 S: 13,92

Espectro U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm)(log ϵ), 252 (4,26), 353 (3,52)

Espectro I.R., 1725 ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 1660 ($-\text{CO}$ quin.)

Espectro R.M.N., 3,10 (s, 2H, quinónicos), 6,03 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 7,14 (s, 3H, $-\text{CH}_3$)

2-metoxycarbonil-3,4,7-triacetoxibenzo(b)tiofeno (CXLIV)

Una disolución de 1,0 g de 2-metoxycarbonil-3(metoxycarbonil-metiltio)hidroquinona (LII) y 1,0 g de acetato sódico en anhídrido acético, se refluje durante 1 h. La mezcla resultante se vierte sobre agua-hielo con lo que separan 1,30 g (96-97%) de cristales incoloros del triacetato muy puro ; p.f. 191-194° (de acetato de etilo)

Análisis

Calculado para $C_{16}H_{14}O_8S$ C: 52,45 H: 3,82 S: 8,74

191.

Encontrado C: 52,74 H: 3,94 S: 8,52

Espectro I.R., 1770 ($-\text{OCOCH}_3$), 1720 ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$)

Espectro R.M.N., 2,63 y 2,87 (dd, 2H, arom. en orto),
6,12 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 7,59 ; 7,62 ; 7,65 (s, 9H,
 $-\text{OCOCH}_3$)

2-metoxycarbonil-3(metoxycarbonil-metiltio)-1,4-benzo-
quinona (CXLV)

Se oxidan 1,7 g de 2-metoxycarbonil-3(metoxycarbonil-metiltio)hidroquinona (LII), con 3,4 g de óxido de plata por el método habitual. La solución bencénica, filtrada a través de sulfato sódico anhidro se evapora obteniéndose un residuo líquido que solidifica por enfriamiento prolongado (una noche). Se obtienen 1,6 g (95%) de la quinona ; p.f. 57-58° (de benceno-ciclohexano)

Análisis

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_6\text{S}$ C: 48,88 H: 3,70 S: 11,85

Encontrado C: 49,02 H: 3,69 S: 11,75

Espectro I.R., 1740 ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 1675, 1660 ($-\text{CO}$ quinónico)

Espectro R.M.N., 3,14 (s, 2H, quinónicos), 6,06 y 6,10 (2s, 5H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ y $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}_2$ respectivamente)

2-metoxicarbonil-3-acetoxibenzo(b)tiofen-4,7-quinona(CXLVI)

La quinona CXLV, obtenida anteriormente (0,3 g) se calienta en baño de agua entre 80-90°, en disolución de anhídrido acético y en presencia de acetato sódico (0,3 g). Al cabo de 1 h, la mezcla de reacción se vierte sobre agua-hielo y completada la hidrólisis del anhídrido acético, se extrae la quinona de la disolución con éter . El sólido obtenido por concentración del extracto, se disuelve en benceno y se filtra rápidamente a través de gel de sílice. Por evaporación del filtrado se obtienen 0,14 g (46-47%) de la quinona heterocíclica pura. Recristaliza de benceno-ciclohexano ; p.f. 150-150,5°

Análisis

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_6\text{S}$ C: 51,43 H: 2,85 S: 11,43

Encontrado C: 51,21 H: 2,79 S: 11,57

Espectro U.V. λ $\frac{\text{EtOH}}{\text{max}}$ (nm)(log ϵ), 251 (4,35), 342 (3,53)

Espectro I.R., 1745 ($-\text{OCOCH}_3$), 1709 ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 1635 ($-\text{CO}$ quinónico)

Espectro R.M.N. , 3,12 (dd, 2H, quinónicos), 6,05 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 7,53 (s, 3H, $-\text{OCOCH}_3$)

2. Obtención de nafto(b)tiofen-4,9-quinonas

2-metoxycarbonil-3-metil-4,9-diacetoxi-5,8-dihidronafto(b)-tiofeno (CXLVIII : $\text{R}_1 = -\text{H}$; $\text{R}_2 = -\text{CH}_3$)

Una solución de 0,5 g de 2-acetil-3(metoxycarbonil-metiltio)-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona (XCV , obtenida según pag. 164) en anhídrido acético, se calienta a reflujo durante 3 h, en presencia de acetato sódico (0,5 g). La mezcla resultante se vierte sobre hielo-agua, con lo cual precipitan 0,58 g (Rend. cuantitativo) del derivado tricíclico. El producto se recrystaliza de acetato de etilo y funde a 212-213°

Análisis

Calculado para $C_{19}H_{18}O_6S$ C: 60,96 H: 4,81 S: 8,55

Encontrado C: 60,88 H: 4,81 S: 8,60

Espectro I.R., 1760 ($-OCOCH_3$), 1715 ($-CO_2CH_3$)

Espectro R.M.N., 4,12 (s, 2H, $-CH=CH-$), 6,10 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 6,72 (s, 4H, $-CH_2-$), 7,20 (s, 3H, $-CH_3$), 7,61 (s, 6H, $-OCOCH_3$)

2-acetil-3(metoxycarbonil-metiltio)-6,7-dimetil-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona (CXLVII : $R_1 = R_2 = -CH_3$)

0,8 g de 2-acetil-3(metoxycarbonil-metiltio)-1,4-benzoquinona (obtenida según pag.134) se calientan con exceso de dimetilbutadieno (2:1) en disolución benecénica durante 3 h. Se aísla 1,0 g (94-95%) del aducto que recrystaliza como finas agujas de color amarillo con p.f. 100-101° (de benceno-ciclohexano)

Análisis

Calculado para $C_{17}H_{20}O_5S$ C: 60,71 H: 5,95 S: 9,52

Encontrado C: 60,49 H: 5,74 S: 9,45

Espectro I.R., 1724 ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 1706 ($-\text{COCH}_3$), 1685
($-\text{CO}$ ciclohexen-diona)

2-metoxicarbonil-3,6,7-trimetil-4,9-diacetoxinafto(b)tio-
feno (CXLVIII : $\text{R}_1 = \text{R}_2 = -\text{CH}_3$)

Se. tratan 2,5 g del aducto CXLVII ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = -\text{CH}_3$) con anhídrido acético y acetato sódico (2,5 g) durante 3 h a ebullición. Por dilución se separan 2,4 g (80%) del heterociclo. El producto recristaliza de acetato de etilo como finas agujas de p.f. 251-252°

Análisis

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$ C: 62,68 H: 5,51 S: 7,95
Encontrado C: 62,46 H: 5,36 S: 8,25

Espectro I.R., 1755 ($-\text{OCOCH}_3$), 1710 ($-\text{COCH}_3$)

Espectro R.M.N., 6,08 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 6,79 (s, 4H, $-\text{CH}_2-$), 7,17 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 7,56 (s, 6H, $-\text{OCOCH}_3$), 8,22 (s, 6H, $-\text{CH}_3$)

2-metoxicarbonil-3(metoxicarbonil-metiltio)-6,7-dimetil-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona (CXLVII : $R_1 = -CH_3$
 $R_2 = -OCH_3$)

Se calientan a ebullición 1,6 g de la quinona CXLV con 1,6 ml de dimetilbutadieno, en disolución bencénica durante 3 h. El residuo obtenido en la evaporación de la mezcla de reacción, por enfriamiento prolongado en presencia de ciclohexano, cristaliza en forma de finas agujas incoloras (1,93 g ; 92-93%). El aducto recrystaliza de benceno-n-hexano y funde a 85-86°

Análisis

Calculado para $C_{17}H_{18}O_2S$ C: 58,38 H: 5,14 S: 9,14

Encontrado C: 58,21 H: 5,48 S: 9,28

Espectro I.R., 1740 ($-CO_2CH_3$), 1665 ($-CO$ ciclohexen-diona)

Espectro R.M.N., 6,11 (s, 3H, $-C-CO_2CH_3$), 6,27 (s, 3H, $S-C-CO_2CH_3$), 6,66 (m, 2H, $-CH$ angular), 7,63 (m, 4H, $-C-CH_2-$), 8,35 (s, 6H, $-CH_3$) ; los protones del sistema

$-S-CH_2-CO_2-$ aparecen enmascarados con las señales de los grupos $-CO_2CH_3$

2-metoxycarbonil-3,4,9-triacetoxi-6,7-dimetil-5,8-dihidronafto(b)tiofeno (CXLVIII : $R_1 = -CH_3$; $R_2 = -OAc$)

1,5 g del aducto anterior (CXLVII : $R_1 = -CH_3$; $R_2 = -OCH_3$) en disolución de anhídrido acético se calienta a ebullición, en presencia de acetato sódico (1,5 g) durante 3 h. Se aislan, por dilución 1,76 g (91-92%) del derivado acetilado ; p.f. 215-216° (de etanol-acetato de etilo)

Análisis

Calculado para $C_{22}H_{22}O_8S$ C: 59,19 H: 4,93 S: 7,17

EncontradoC: 59,39 H: 4,71 S: 7,09

Espectro I.R., 1780, 1765 ($-OCOCH_3$), 1725 ($-CO_2CH_3$)

Espectro R.M.N., 6,13 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 6,80 (s, 4H, $-CH_2-$), 7,57 y 7,60 (2s, 9H, $-OCOCH_3$), 8,24 (s, 6H, $-CH_3$)

Lactonización de la 2-metoxycarbonil-3(metoxycarbonil-
metiltio)-6,7-dimetil-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoqui-
nona

Una muestra del producto bruto obtenido en la reacción Diels-Alder entre 2-metoxycarbonil-3(metoxycarbonil-metiltio)-1,4-benzoquinona y dimetilbutadieno (CXLVII : $R_1 = -CH_3$; $R_2 = -OCH_3$), se filtra a través de gel de sílice, eluyendo con benceno. Por evaporación del filtrado se obtiene la 5-metoxycarbonil-6-hidroxi-8,9-dimetil-2-oxo-2,3,7,10-tetrahidronafto(1,2-b)-p-oxatina (CXLIX : $R_1 = -CH_3$; $R_2 = -H$; $R_3 = -OCH_3$), que recristaliza de acetato de etilo ; p.f. 239-240°

Análisis

Calculado para $C_{16}H_{16}O_5S$ C: 60,00 H: 5,00 S: 10,00

Encontrado C: 60,21 H: 5,13 S: 10,40

Espectro I.R., 1755 (-CO lactona), 1665 ($-CO_2CH_3$ quel.)

Espectro R.M.N., -1,16 (s, 1H, -OH fenólico), 5,97 (s,

3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 6,71 (s, 6H, $-\text{C}-\text{CH}_2$ y $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}_2-$), 8,21 (s, 6H, $-\text{CH}_3$)

Lactonización de 2-acetil-3(metoxycarbonil-metiltio)-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona

Una disolución del aducto XCV en ácido acético glacial y gotas de ácido clorhídrico concentrado, se calienta a ebullición, durante 1/2 h. Por dilución se separan 0,22 g de la lactona CXLIX ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = -\text{H}$; $\text{R}_3 = -\text{CH}_3$) (81-82%), que recrystaliza de etanol, como finas agujas de p.f. 185-187°

Análisis

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$ C: 60,87 H: 4,34 S: 11,59

EncontradoC: 61,07 H: 4,43 S: 11,69

Espectro I.R., 3333 ($-\text{OH}$ fenólico), 1754 ($-\text{CO}$ lactona), 1613 ($-\text{COCH}_3$ quel.)

Espectro R.M.N., -2,60 (s, 1H, $-\text{OH}$ fenólico), 4,07 (s, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 6,60 (s, 4H, $-\text{CH}_2-$), 6,64 (s, 2H,

$-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}_2-$), 7,22 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$)

Lactonización de 2-acetil-3(metoxycarbonil-metiltio)-
6,7-dimetil-4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona

Una muestra del aducto CXLVII ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = -\text{CH}_3$)
se calienta a ebullición durante 7 h con anhídrido acético.
Por dilución separa la 5-acetil-6-acetoxi-8,9-dimetil-2-
oxo-2,3,7,10-tetrahidronafto (1,2-b)-p-oxatina. Recris-
taliza de etanol-acetato de etilo ; p.f. 221-223°

Análisis

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$ C: 62,42 H: 5,23 S: 9,52

Encontrado C: 62,15 H: 5,46 S: 9,82

Espectro I.R., 1770 ($-\text{OCOCH}_3$), 1760 ($-\text{CO}$ lactona),
1650 ($-\text{COCH}_3$)

Espectro R.M.N., 6,64 (s, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}_2-$), 6,89 (m,
4H, $-\text{CH}_2-$), 7,43 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 7,57 (s, 3H,
 $-\text{OCOCH}_3$), 8,12 (s, 6H, $-\text{CH}_3$)

2-metoxycarbonil-3-metilnafto(b)tiofen-4,9-quinona (CL $R_1 = -H ; R_2 = -CH_3$)

Se tratan 0,4 g de 2-metoxycarbonil-3-metil-4,9-diacetoxi-5,8-dihidronafto(b)tiofeno (CXLVIII : $R_1 = -H ; R_2 = -CH_3$) con 0,6 g de anhídrido crómico en disolución de ácido acético a baja temperatura (0-5°) y la solución resultante se abandona durante 2 días. Por dilución seguido de extracción con cloroformo se obtiene un sólido de color amarillo que recristalizado de acetato de etilo lleva a 0,11 g de la quinona heterocofolica (36%) ; p.f. 186-187°

AnálisisCalculado para $C_{15}H_{10}O_4S$ C: 62,93 H: 3,49 S: 11,18

Encontrado C: 63,13 H: 3,29 S: 11,50

Espectro U.V. $\lambda_{\text{max}}^{CHCl_3}$ (nm)(log ϵ), 263 (4,52), 288 (4,13), 346 (3,80)

Espectro I.R. , 1717 ($-CO_2CH_3$), 1665, 1650 ($-CO$ quínico), 1585, 1530 (arom.)

Espectro R.M.N., 1,76 (m, 2H arom. en C_5 y C_8), 2,16
 (m, 2H, arom. en C_6 y C_7), 6,03 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 7,03
 (s, 3H, $-CH_3$)

2-metoxicarbonil-3,6,7-trimetilnafto(b)tiofen-4,9-quinona
 (CL : $R_1 = R_2 = -CH_3$)

Se oxidan 2,0 g de 2-metoxicarbonil-3,6,7-trimetil-5,8-dihidro-4,9-diacetoxinafto(b)tiofeno con 3,0 g de anhídrido crómico en las condiciones descritas anteriormente. Por dilución de la mezcla de reacción se separan 0,88 g (56-57%) de la quinona pura. Cristaliza de acetato de etilo-cloroformo como finas agujas de color amarillo ; p.f. 243,5-244°

Análisis

Calculado para $C_{17}H_{14}O_4S$ C: 64,96 H: 4,45 S: 10,19

Encontrado C: 65,04 H: 4,61 S: 10,52

Espectro U.V. $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ (nm)(log ϵ), 273 (4,62), 299
 (4,13), 352 (3,82)

Espectro I.R., 1735 ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 1670, 1660 ($-\text{CO}$ quinónico), 1605, 1530 (arom.)

Espectro R.M.N., 2,04 (s, 2H, arom. en C_5 y C_8), 6,04 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 7,05 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ en núcleo de tiofeno), 7,58 (s, 6H, $-\text{CH}_3$)

2-carboxi-3-metilnafto(b)tiofen-4,9-quinona (CLI)

Una suspensión de 1 g de 2-metoxycarbonil-3-metil-4,9-diacetoxi-5,8-dihidronafto(b)tiofeno en 100 ml de solución saturada de potasa etanólica, se agita durante 3 h en sistema abierto para favorecer la aireación de la mezcla. La disolución, de color amarillo intenso, se diluye, acidula y extrae con cloroformo. La quinona resultante de la evaporación de la fase orgánica (0,6 g ; 81-82%), muestra pureza aceptable por c.c.f. (fase móvil : cloroformo - gotas de ácido acético). Se recrystaliza de etanol ; p.f. 300-305°

Análisis

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{O}_4\text{S}$ C: 61,76 H: 2,94 S: 11,76
Encontrado C: 61,62 H: 3,09 S: 11,62

Espectro I.R., 3300-2500 ($-\text{CO}_2\text{H}$), 1695 ($-\text{CO}_2\text{H}$), 1665, 1655 ($-\text{CO}$ quinónico), 1590 (arom.)

Espectro R.M.N. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), 2,05 (m, 4H, arom.), 7,28 (s, 3H, $-\text{CH}_3$)

3-metilnafto(b)tiofen-4,9-quinona (CLII)

0,4 g de la 2-carboxi-3-metilnafto(b)tiofenquinona (CLI) se disuelven en 60 ml de quinoleína anhidra y la disolución se calienta a ebullición durante 1/2 h, en presencia de 0,5 g de cobre en polvo. Sobre la mezcla de reacción, se adiciona éter etílico y la solución resultante, previamente filtrada, se lava con ácido clorhídrico diluido con objeto de eliminar la base orgánica. El sólido proveniente de la evaporación de la fase orgánica se disuelve en benceno y se filtra rápidamente sobre gel de sílice para liberar la quinona de impurezas que no se desplazan en capa fina.

El filtrado, contiene 0,27 g (80%) de la 3-metilnafto(b)tiofenquinona pura ; p.f. 178-180° (de metanol)

Análisis

Calculado para $C_{13}H_8O_2S$ C: 68,42 H: 3,50 S: 14,03

Encontrado C: 68,39 H: 3,58 S: 14,11

Espectro U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm)(log ϵ), 245 (4,40), 274 (4,00), 323 (3,60)

Espectro I.R., 1665 (-CO quinónico), 1595 (arom.)

Espectro R.M.N. , 1,79 (m, 2H, arom. en C_5 y C_8), 2,25 (m, 2H, arom. en C_6 y C_7), 2,63 (o, 1H, -S-CH=C-CH₃), 7,39 (d, 3H, -CH=C-CH₃)

2-carboxi-3-oxo-6,7-dimetil-2,3-dihidronafto(b)tiofen-4,9-quinona (CLIII)

Se agita una suspensión de 2-metoxicarbonil-3,4,9-triacetoxi-6,7-dimetil-5,8-dihidronafto(b)tiofeno (1g) en una disolución de potasa etanólica (150 ml), durante 3 h. Terminada la reacción, la solución de intenso color azul-violeta; conteniendo sales potásicas en suspensión, se diluye, acidula y extrae con cloroformo. Por evapora -

ción, se obtienen 0,6 g (88-89%) de la quinona, como sólido de color amarillo. Recristaliza de etanol-cloroformo ; p.f. 245-248°

Análisis

Calculado para $C_{15}H_{10}O_5S$ C: 59,60 H: 3,30 S: 10,59

Encontrado C: 59,82 H: 3,60 S: 10,23

Espectro U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (nm)(log ϵ), 267 (4,40), 298 (4,02), 387 (3,70)

Espectro I.R., 3330 ($-\text{CO}_2\text{H}$), 1670 ($-\text{CO}_2\text{H}$), 1660 ($-\text{CO}$ quinónico)

Espectro R.M.N., -0,15 (s, 1H, $-\text{CO}_2\text{H}$), 1,96 (s, 2H, arom. en C_5 y C_8), 5,98 (s, 1H, $-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$), 7,55 (s, 6H, $-\text{CH}_3$)

CONCLUSIONES

Se ha desarrollado un estudio acerca de las reacciones de diversos nucleófilos con 2-acetil-1,4-benzoquinona y quinonas análogas, así como la aplicación de algunos de los resultados obtenidos a la síntesis de acetilcloronaftazarinas y tiofenquinonas. La aportación de este estudio, puede resumirse a través de las siguientes conclusiones:

1. La 2-acetil-1,4-benzoquinona reacciona en condiciones suaves con exceso de un alcohol primario o secundario dando lugar a tres procesos principales:
 - a) Adición conjugada del alcohol al sistema $-C=C-C=O$ de la quinona produciendo 2-acetil-3-alcóxihidroquinonas.
 - b) Deshidrogenación de los productos de adición formados en a, dando las 2-acetil-3-alcóxil-1,4-benzoquinonas.
 - c) Deshidrogenación del alcohol, por parte de la 2-acetil-1,4-benzoquinona, para formar el correspondiente compuesto carbonílico.
- La presencia de un catalizador ácido, favorece la formación de la correspondiente 2-acetil-3-alcóxihidroquinona.

2. Se ha logrado la síntesis de 2-acetil-3-alcoxi-1,4-benzoquinonas con elevado rendimiento por reacción de la 2-acetil-1,4-benzoquinona con el alcohol correspondiente, operando en proporciones equimoleculares. Este resultado representa un excelente camino de preparación de estas quinonas, difícilmente asequibles por otros métodos.
3. La 2-metoxycarbonil-1,4-benzoquinona, reacciona con etanol, en disolución, dando gentisato de metilo y 2-metoxycarbonil-3-etoxi-1,4-benzoquinona. La difícil separación de ambos productos es una limitación para poder estudiar la reacción con otros alcoholes.
4. A temperatura ambiente, la 2-ciano-1,4-benzoquinona reacciona rápidamente con metanol, en disolución, formando el correspondiente producto de adición, la 2-ciano-3-metoxihidroquinona, lo que demuestra la elevada reactividad de la citada quinona.
5. La reacción de la 2-acetil-1,4-benzoquinona con fenol y p-metoxifenol, en presencia de piridina como catalizador básico, conduce a las correspondientes

2-acetil-3-fenoxihidroquinonas. Por el contrario el p-nitrofenol no reacciona debido probablemente a que el sustituyente, por su naturaleza, disminuye la nucleofilia del reactivo.

6. Los mercaptanos reaccionan espontáneamente con la 2-acetil-1,4-benzoquinona, en proporciones equimoleculares, produciendo 2-acetilhidroquinonas 3-alquiltio sustituídas, con elevado rendimiento.

En el caso del n-butilmercaptano y del tioglicolato de metilo, cuando se emplea una proporción 2:1 entre 2-acetil-1,4-benzoquinona y nucleófilo, se observa la deshidrogenación in situ de los productos de adición, dando la correspondiente 2-acetil-3-alquiltio 1,4-benzoquinona.

7. La reacción de la 2-metoxicarbonil y 2-ciano-1,4-benzoquinona con tioglicolato de metilo, operando en condiciones equimoleculares, forma los correspondientes productos de adición : 2-metoxicarbonil-3(metoxicarbonil-metiltio) y 2-ciano-3(metoxicarbonil-metiltio)hidroquinona. Esto demuestra que ambas quinonas se comportan en forma similar con la 2-acetil-

1,4-benzoquinona, en su reacción con mercaptanos.

8. La 2-acetil y 2-metoxycarbonil-1,4-benzoquinona, reaccionan con facilidad con cloruro de hidrógeno formando los correspondientes productos de adición, los que por oxidación con óxido de plata conducen a la 2-acetil-3-cloro y 2-metoxycarbonil-3-cloro-1,4-benzoquinonas.
9. Cuando se hace reaccionar la 2-acetil-1,4-benzoquinona con acetona, con catálisis ácida, se observa la formación del 3-metil-4-acetil-5hidroxibenzofurano, con bajo rendimiento. Esta reacción demuestra que el enol de la acetona puede actuar como nucleófilo débil dando una adición conjugada análoga a la observada en los alcoholes.
10. La reacción de anilina con la 2-acetil-1,4-benzoquinona, en proporciones equimoleculares, conduce a la 2-acetil-3,6-dianilino-1,4-benzoquinona y 2-acetil-3-anilino-4-hidroquinona en proporciones comparables. Este resultado no se observa cuando se emplea n-propilamina en cuyo caso se aísla con bajo rendimiento la 2-

acetil-3,6-di-n-propilamino-1,4-benzoquinona.

11. La reacción de la 2-acetil-1,4-benzoquinona con ácido acético, transcurre lentamente, produciendo la 2-acetil-3(2,5'-dihidrox-3'-acetil-4'-acetoxifenil)-1,4-benzoquinona. La presencia de acetato sódico, provoca la rápida formación de éste producto, que probablemente se genera a través de las siguientes fases:

- a) Adición de ácido acético al sistema conjugado de la 2-acetil-1,4-benzoquinona, dando la 2-acetil-3-acetoxihidroquinona
- b) Sustitución en 6 del producto aromático formado en a por parte de la 2-acetil-1,4-benzoquinona, que actúa como electrófilo en medio ácido.
- c) Deshidrogenación in situ de la 2-acetilhidroquinona 3-sustituida formada en la fase anterior, conduciendo finalmente a la 2-acetil-3(2,5'-dihidrox-3'-acetil-4'-acetoxifenil)-1,4-benzoquinona.

12. La reacción Diels-Alder de la 2-carbamoil y 2-trans

cinamoil-1,4-benzoquinona, con dienos simétricos, conduce a los monoadductos con el sustituyente $-\text{CONH}_2$ y $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$, en posición angular. Este resultado está de acuerdo con la naturaleza aceptora de electrones que presentan ambos agrupamientos.

13. Las 2-acetil y 2-metoxycarbonil benzoquinonas sustituidas en la posición 3 por grupos $-\text{OR}$, $-\text{SR}$ y Cl , por reacción Diels-Alder con dienos simétricos, conducen invariablemente a los aductos normales, sin que se observe en ningún caso la formación de aductos con los sustituyentes angulares.

14. Se han sintetizado cuatro nuevas naftazarinas:

- a) 2,3-dimetil-6-acetil-7-cloronaftazarina
- b) 2(6 3)-metil-6-acetil-7-cloronaftazarina
- c) 2,3,6-tricloro-7-acetilnaftazarina
- d) 2,3-dimetil-6-metoxycarbonil-7-cloronaftazarina

La obtención de estos productos se logra a través de las siguientes fases:

- a) Acetilación de los aductos 2-acetil-3-clorosustituidos ó 2-metoxycarbonil-3-cloro-

sustituídos obtenidos en 13

- b) Oxidación crómica en ácido acético
- c) Hidrólisis de los derivados acetilados obtenidos en la fase anterior.

15. La 2-acetil-3(metoxycarbonil-metiltio) y 2-metoxycarbonil-3(metoxycarbonil-metiltio)hidroquinona , tratadas con una mezcla de anhídrido acético y acetato sódico, conducen a los correspondientes 4,7-diacetoxibenzo(b)tiofenos sustituídos, con elevado rendimiento.
16. Operando en condiciones suaves, con mezcla de anhídrido acético y acetato sódico, es posible transformar la 2-acetil-3(metoxycarbonil-metiltio) y 2-metoxycarbonil-3(metoxycarbonil-metiltio)-1,4-benzoquinona en sistemas de benzo(b)tiofen-4,7-quinona , representando ésta conversión un nuevo método de síntesis de estas quinonas heterocíclicas.
17. Los aductos de tipo 2-acetil-3(metoxycarbonil-metiltio) y 2-metoxycarbonil-3(metoxycarbonil-metiltio) 4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona sustituídos ,

en su tratamiento con anhídrido acético y acetato sódico, se convierten en los correspondientes 4,9-diacetoxi-5,8-dihidronafto(b)tiofenos. Se observa en medio ácido, una gran facilidad de lactonización de los aductos citados, en sistemas de nafto(1,2-b)-1,4-oxatinas.

18. La hidrólisis oxidativa con solución etanólica de hidróxido sódico y aire, de los 4,9-diacetoxinafto(b)-tiofenos, obtenidos en 17, conduce a las nafto(b)-tiofen-4,9-quinonas. Similares resultados se consiguen cuando se emplea anhídrido crómico en ácido acético para lograr el sistema quinónico tricíclico.

BIBLIOGRAFIA

1. C.A. Mac-Munn, Proc. Birm. Philos. Soc. 3, 380 (1883)
2. J. Gough, M.D. Sutherland, Tetrahedron Letters 269 (1964)
3. C. W. J. Chang, R.E. Moore, P. J. Sheuer, Tetrahedron Letters 3557 (1964)
4. R. K. Cannon, Biochem. J. 21, 184 (1927)
5. A. Tyler, Proc. Nat. Acad. Sci. 25, 523 (1939)
6. M. Hartmann, O. Schartan, P. Kuhn, K. Wallenfels Naturwissenschaften 27, 433 (1939)
7. M. Hartmann, O. Shartan, Biol. Zentr. 59, 571 (1939)
8. M. Hartmann, O. Shartan, K. Wallenfels, Biol. Zentr. 60, 389 (1940)
9. N. Millot, "Comparative Biochemistry of Photoreactive Systems" 279 (1960); Academic Press, New York
10. H. G. Vevers, Proc. XVI Int. Congr. Zool. Washington, D. C. 3, 120 (1963)
11. T. Mortensen, L. K. Rosenvinge, K. danske Vidensk. selk. Biol. Medd. 10, 1 (1933)
12. I. Singh, R. E. Moore, C. W. J. Chang, R. T. Ogata, P. J. Sheuer, Tetrahedron 24, 2969 (1968)
13. I. Singh, R. E. Moore, C. W. J. Chang, P. J. Scheuer J. Am. Chem. Soc. 87, 4023 (1965)

14. R. E. Moore, H. Singh, P. J. Scheuer, J. Am. Chem. Soc. 31, 3645 (1966)
15. R. E. Moore, H. Singh, C. W. J. Chang, P. J. Scheuer, Tetrahedron 23, 3271 (1967)
16. R. E. Moore, H. Singh, C. W. J. Chang, P. J. Scheuer, 31, 3638 (1966)
17. F. Fariña, M. Lora-Tamayo, C. Suárez, Anales Real Soc. Españ. Fis. Quím. 59, 167 (1963)
18. V. Gimeno, Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias de Madrid (1968)
19. E. Fernández, Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias de Madrid (1972)
20. M. F. Ansell, B. W. Nash, P. A. Wilson, J. Chem. Soc. 3012 (1963)
21. P. Bosshard, S. Fumagalli, R. Good, W. Trueb, W. V. Philipsborn, C. H. Eugster, Helv. Chim. Acta, 47, 769 (1964)
22. U. N. Vorozhtsov, V. P. Mamaev, Sbornik Statei Obshchei Khim. Akad. Nauk. S. S. S. R. 1, 533 (1953) ; Chem. Abstr. 49, 925^e (1955)
23. M. C. Kloetzel, R. P. Dayton, B. D. Abadir, J. Org. Chem. 20, 38 (1955)

24. E. Kurosawa, Bull. Chem. Soc. Japan 34, 300 (1961)
25. O. Brunner, Monatsh. 34, 913 (1913) ; J. Cason ,
Org. Reactions 4, 345 (1955)
26. M. F. Ansell, B. W. Nash, D. A. Wilson, J. Chem. Soc. 3028 (1963)
27. W. Schäfer, R. Leute, H. Schlude, Chem. Ber. 104,
3211 (1971)
28. C. H. Eugster, P. Bosshard, Chimia 15, 528 (1961)
29. C. H. Eugster, N. Baumann, S. Fumagalli, G. Weissberger
Helv. Chim. Acta, 49, 1794 (1966)
30. C. H. Eugster, P. Kuser, Chimia 15, 528 (1961)
31. G. R. Allen, M. J. Weiss, J. Org. Chem. 23, 198 (1968)
32. C. D. Nenitzescu, Bul. Soc. Chim. Romania 11, 37
(1929) ; Chem. Abstr. 24, 110 (1930)
33. G. R. Allen, " Topics in Heterocyclic Chemistry ",
Wiley Interscience, 1969.
34. F. Fariña, J. Valderrama, Synthesis 315 (1971)
35. L. M. Jackman, Hydrogenation-Dehydrogenation Reactions
Adv. Org. Chem. 2, 329 (1960)
36. J. M. Snell, A. Weissberger, J. Am. Chem. Soc. 61,
450 (1939)
37. M. Schubert, J. Am. Chem. Soc. 69, 712 (1947)
38. R. Lombard, W. Bolchert, Comp. Rend. 257(6), 1313

(1963)

39. E. Bernatck, Acta Chem. Scand. 7, 677 (1953)
40. H. v. Pechmann, Ber. 21, 3005 (1888)
41. P. Kuser, C. H. Eugster, Helv. Chim. Acta 54, 959
(1971)
42. M. F. Ansell, G. C. Culling, B. W. Nash, D. A. Wilson
J. Lown, Proc. Chem. Soc. 405 (1960)
43. M. F. Ansell, G. C. Culling, J. Chem. Soc. 2908
(1961)
44. M. Orchin, L. W. Buta, J. Org. Chem. 8, 509 (1943)
45. M. Lora-Tamayo, J. L. León, J. Chem. Soc. 1500 (1948)
46. P. R. Shah, N. M. Shah, Chem. Ber. 97, 1453 (1964)
47. H. E. Zimmerman, J. Am. Chem. Soc. 81, 108 (1959) ;
81, 2086 (1959) ; 82, 5459 (1960)
48. J. M. Bruce, D. Creed, K. Dawes, J. Chem. Soc. 3749
(1971)
49. R. N. Engibaryan, V. O. Babayan, Zh. Organ. Khim.
2, 1362 (1966) ; Chem. Abstr. 66, 46130^h
50. F. Fariña, L. González, A. Ron, (resultados no publi
cados)
51. K. Zahn, P. Ochwat, Ann. 462, 72 (1928)
52. R. E. Moore, P. J. Scheuer, J. Org. Chem. 31, 3272
(1966)

53. F. Fariña, E. Fernández, V. Gimeno, J. Valderrama,
(resultados no publicados)
54. F. Fariña, S. Alvarado, J. L. Martín, Tetrahedron
Letters , 3377 (1970)
55. I. C. Calder, D. W. Cameron, M. D. Sidell, Chem. Comm.
360 (1971)
56. F. Fariña, A. Ron, (resultados no publicados)
57. J. H. Lister, C. H. Eugster, P. Karrier, Helv. Chim.
Acta, 38, 215 (1955)
58. M. Fehlmann, A. Niggli, Helv. Chim. Acta, 48, 305
(1965)
59. R. S. Long, R. J. Boyle, (American Cynamid Company)
U.S. Pat. 2.863,714 (Dec. 9, 1958) ; Chem. Abstr.
53, 6633 (1959)
60. D. I. Randall, W. Schmidt-Nickols (General Aniline
and Film Corp.) 2.773,873 (Dec. 11, 1956) ; Chem.
Abstr. 51, 14278 (1957)
61. M. F. Sartori, (E. I. du Pont de Nemoure and Compa-
ny) U.S. Pat. 2.995,578 (Aug. 8, 1961)
62. B. Suryanarayana, B. D. Tilak, Proc. Indian Acad. Sci.
37-A, 81-(1953)
63. Allied Chemical and Dye Corp. British Pat. 776.716
(Jun. 12, 1957) ; Chem. Abstr. 52, 10198 (1958)

64. A. W. Sogn, (Allied Chemical and Dye Corp.) U.S. Pat. 2.831,893 (Ap. 22, 1958) ; Chem. Abstr. 52, 15590 (1958)
65. J. R. E. Hoover, A. R. Day, J. Am. Chem. Soc., 76, 4148 (1954)
66. C. W. Schellhaumer, C. W. Petersen, G. Domagk, Naturwissenschaften, 46, 81 (1959) ; Chem. Abstr. 53, 15211 (1959)
67. N. K. Sundholm, (U.S. Rubber Company) U.S. Pat. 2.547, 724 (Ap. 3, 1951) Chem. Abstr. 45, 8560 (1951)
68. D. S. Tarbell, D. K. Fukushima, H. Dam, J. Am. Chem. Soc. 67, 1643 (1945)
69. J. S. Mitchell, J. Simon-Reuss, Brit. J. Cancer, 6, 317 (1952)
70. M. F. Sartori, Chem. Rev., 63, 279 (1963)
71. J. Baxter, B. A. Davis, Quart. Rev., 25, 239 (1971)
72. L. Fieser, G. Kenelly, J. Am. Chem. Soc., 57, 1611 (1935)
73. P. Cagniant, Comp. Rend., 232, 734 (1951)
74. R. Kitchen, R. B. Sandin, J. Am. Chem. Soc., 74, 1645 (1945)
75. R. Concalves, E. V. Brown, J. Org. Chem., 17, 698 (1952)
76. H. E. Schroder, V. Weinmayr, J. Am. Chem. Soc. 74, 4357

(1952)

77. A. T. Peters, D. Walker, J. Chem. Soc., 1525 (1957)
78. M. S. Newman, K. G. Ihrman, J. Am. Chem. Soc., 80, 3652 (1958)
79. F. Mayer, A. Mombour, W. Lassmann, W. Werner, P. Landman, E. Schneider, Ann., 488, 259 (1931)
80. A. Ricci, Ann. Chim. (Roma), 43, 323 (1953)
81. C. Finzi, C. Angelini, G. Grandoloni, ibid, 45, 54 (1955)
82. A. Ricci, N. Cagnoli, ibid, 45, 172 (1955)
83. N. Cagnoli, A. Ricci, N. Fedi, ibid, 47, 606 (1957)
84. D. Walker, J. Leib, J. Org. Chem., 28, 3077 (1963)
85. G. M. Badger, D. J. Clark, N. Davies, K. T. H. Farrer, N. D. Kefford, J. Chem. Soc., 2624 (1957)
86. D. G. Bew, G. R. Clemo, J. Chem. Soc., 1314 (1953)
87. N. D. Heindel, V. B. Fish, M. F. Ryan, A. R. Lepley, J. Org. Chem., 32, 2678 (1967)
88. A. B. Hornfeldt, Acta Chem. Scand., 19, 1249 (1965)
89. Org. Syntheses 28, 42 (1948)
90. K. Wallenfels, Chem. Ber. 75, 785 (1942)